



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Incidencia de reacciones adversas asociadas a
quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal
hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital
Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre octubre
2013 y marzo del 2014**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

César Manuel LUDEÑA LLACZA

ASESOR

María Rosario CARREÑO QUISPE

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

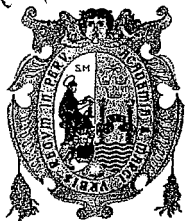
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ludeña C. Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre octubre 2013 y marzo del 2014 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.

944



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DECANATO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

9
123
32

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Incidencia de Reacciones Adversas asociadas a Quimioterapia en Pacientes con Cáncer Gastrointestinal hospitalizados en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre Octubre 2013 y Marzo del 2014”

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

CÉSAR MANUEL LUDENA LLACZA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación ha obtenido la siguiente calificación:

DIECISIETE (17) SOBRESALIENTE

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 18 de julio del 2016

FACULTAD

Mgtr. Margarita Eva Lobatón Erazo
Presidenta

M.C. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro

Dra. Gladys Martha Delgado Pérez
Miembro

Q.F. Emma Magda Acosta Malpica
Miembro

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

Tr. Pano N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú
Teléfono: (511) 428-4747 / 428-4939 Fax: (511) 619-7000-anexo 4819 Ap. Postal 4559 - Lima 1
E-mail: decanofy@unmsm.edu.pe http://farmacia.unmsm.edu.pe

ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification



DEDICATORIA

A mis padres por enseñarme desde pequeño el camino del aprendizaje constante: a mi madre por darme todo lo que necesité para luchar en la vida y mucho más pero principalmente por estar a mi lado siempre en mis alegrías y tristezas; y a mi padre por sus sabios consejos, enseñanzas, disciplina y por siempre enseñarme la luz del camino correcto gracias a su experiencia y visión.

A las dos personas que llegaron a mi vida y la cambiaron con su mundo lleno de amor, dulzura, amistad, humor, inocencia, fortaleza y paciencia: Elisa y Nathalie, mi nueva familia, y a las que dedico cada día de mi vida porque son el motor que me impulsan para salir adelante

A mi hermano Manolo por su amistad y sus consejos en muchos momentos difíciles; y enseñarme muchas veces que los años no necesariamente son sinónimo de experiencia y sabiduría

A mis abuelos que siempre confiaron en mí y que junto a las otras tres estrellas; desde el cielo guían mi camino.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme el regalo de la vida hasta el día de hoy y siempre darme una nueva oportunidad de salir adelante.

A mi asesora Q.F. María Rosario Carreño Quispe; por todo su apoyo, conocimientos, tiempo, disponibilidad, y paciencia en todo este proceso de investigación y sustentación; y que gracias a ella pude culminar este presente trabajo.

A los distinguidos miembros del jurado calificador y examinador: Mg. Margarita Lobatón Erazo; Dra. Gladys Delgado Pérez; Q.F. Emma Acosta Malpica y M.C. José Ortíz Rodríguez; por sus observaciones, valiosos aportes, sugerencias, sabios consejos y recomendaciones que permitieron optimizar mi trabajo de investigación.

A mi querida Facultad y a todos los profesores que gracias a sus enseñanzas; sembraron en mí, los conocimientos y ganas de aprender cada día más; por el bien de nuestra carrera. Y que partir de ahora me permite llevar a donde vaya el orgullo de pertenecer a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Objetivos General	6
1.2	Objetivos Específicos	6
II.	GENERALIDADES	
2.1	Aspectos epidemiológicos	7
2.1.1	Datos nacionales de la vigilancia epidemiológica	9
2.2	Cáncer Gastrointestinal	
2.2.1	Cáncer de esófago	12
2.2.2	Cáncer de estómago	13
2.2.3	Cáncer de intestino delgado	15
2.2.4	Cáncer de colon y recto	16
2.2.5	Cáncer de ano	17
2.3	Quimioterapia	18
2.3.1	Antineoplásicos clásicos	18
2.3.2	Esquemas de tratamiento	29
2.4	Farmacovigilancia	33
2.4.1	Buenas Prácticas de Farmacovigilancia	37
2.4.2	Farmacovigilancia en el Perú	43
2.4.3	Reacción Adversa a Medicamentos	47

III.	METODOLOGÍA	55
IV.	RESULTADOS	66
V.	DISCUSIÓN	99
VI.	CONCLUSIONES	111
VII.	RECOMENDACIONES	112
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
IX.	ANEXOS	123

Acrónimos y Abreviaturas

ADN	:	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer (Comité conjunto sobre el Cáncer)
ATC	:	Anatómico, terapéutico, químico
CTCAE	:	Criterio de terminología común para eventos adversos
DCF	:	Esquema quimioterápico: Docetaxel-Cisplatino-Fluoruracilo
DIGEMID	:	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DOF	:	Esquema quimioterápico: Docetaxel-Oxaliplatino-Fluoruracilo
EA	:	Evento adverso
ECF	:	Esquema quimioterápico: Epirubicina-Cisplatino-Fluoruracilo
EOF	:	Esquema quimioterápico: Epirubicina-Oxaliplatino-Fluoruracilo
FOLFIRI	:	Esquema quimioterápico: Fluoruracilo-Irinotecan- Leucovorine
FOLFOX	:	Esquema quimioterápico: Fluoruracilo-Oxaliplatino-Leucovorine
HNGAI	:	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
INEN	:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
IV	:	Intra venoso
OMS	:	Organización Mundial de la Salud
OPS	:	Organización Panamericana de la Salud
RAM	:	Reacción Adversa Medicamentosa
TGI	:	Tracto gastrointestinal
TNM	:	Tumor-ganglio- metástasis

RESUMEN

En el presente estudio de tipo descriptivo, prospectivo y longitudinal se determinó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; entre los meses de Octubre 2013 y Marzo 2014. La metodología utilizada fue por medio de la entrevista directa y la recolección de datos de las historia clínicas; se registró los eventos adversos determinando su causalidad a reacción adversa por el Algoritmo de Naranjo. Se determinó la incidencia de RAMs en relación a los esquemas recibidos - órganos y sistemas (incidencia de reacciones nefrológicas, hepáticas, hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, cutáneas, respiratorias y cardiovasculares; y en función a los esquemas FOLFOX, FOLFIRI, DCF, DOF, ECF y EOF); clasificando las reacciones adversas según el tipo de RAMs - Rawlins y Thompson; según su gravedad y según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE por sus siglas en inglés). Del total de pacientes (166), el 53,6% fueron varones. Basados en la clasificación por grupos etáreos del “Modelo de Atención Integral de Salud”, la mayor cantidad de pacientes se encontraron en el grupo de Adulto mayor (36,7%). El cáncer intestinal fue más frecuente con un 53,6%; y el 50,0% del total de pacientes se encontraban en estadio III. Todos los pacientes desarrollaron algún tipo de reacción adversa. Los esquemas que tuvieron mayor incidencia según los diversos órganos y sistemas a nivel nefrológico fue ECF con 66,7%; hepático, DOF con 27,3%; hematológico, DCF con 84,0%; neurológico, DOF y ECF con 100%; gastrointestinales al igual que las neurológicas también fueron el DOF y ECF con 100%; cutáneas también presentaron una incidencia de 100% para los esquemas DOF, ECF y EOF; respiratorias, DOF con 72,7% y finalmente las cardiovasculares: FOLFOX, con 69,5%.

Palabras Claves: cáncer gastrointestinal, reacción adversa al medicamento (RAM), esquema de tratamiento de quimioterapia, evento adverso (EA), farmacovigilancia, incidencia.

SUMMARY

In the present study descriptive, prospective and longitudinal incidence rate of adverse reactions associated with chemotherapy in gastrointestinal cancer patients hospitalized in the Oncology Hospital Guillermo Almenara Irigoyen National determined; between the months of October 2013 and March 2014. The methodology used was through direct interview and data collection of clinical history; adverse events determining causality adverse reaction to the Naranjo algorithm was recorded. the incidence of ADRs was determined in relation to the schemes received - organ systems (incidence of nephrology reactions, hepatic, hematological, neurologic, gastrointestinal, skin, respiratory and cardiovascular, and according to the FOLFOX, FOLFIRI, DCF, DOF schemes, ECF and EOF); Adverse reactions classified by type of RAMs - Rawlins and Thompson; by severity and according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE by its acronym in English). Of the total patients (166), 53.6% were male. Based on the classification by age groups "Model Comprehensive Health Care", as many patients were in the group of adult higher (36.7%). Intestinal cancer was more frequent with 53.6%; and 50.0% of patients were in stage III. All patients developed some type of adverse reaction. The schemes had a higher incidence according to various organs and systems nephrology ECF level was 66.7%; liver, DOF with 27.3%; hematologic, DCF with 84.0%; neurological, DOF and with 100% ECF; gastrointestinal like neurological were also the DOF and ECF 100%; They skin also had an incidence of 100% for DOF, ECF and EOF schemes; respiratory, DOF with 72.7% and finally cardiovascular: FOLFOX, with 69.5%.

Keywords: gastrointestinal cancer, Adverse Drug Reaction (ADR) scheme chemotherapy, adverse event (AE), pharmacovigilance, incidence.

I. INTRODUCCIÓN

La OMS reporta que en países desarrollados aproximadamente un paciente de cada 10 sufre algún daño mientras recibe atención hospitalaria; este daño puede ser causado por un amplio rango de errores o eventos adversos. Además se estima que en algunos países las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad. Es por ello que resulta importante considerar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en el sector hospitalario. Históricamente, los datos sobre incidencia de RAM varían ampliamente, desde el 0.7% al 35%, que pueden ser causa significativa de morbilidad, ingreso hospitalario y muerte del paciente, así como, prolongación de la hospitalización y aumento del gasto. En base a estas notificaciones de RAMs y mediante la generación de señales se continúa el estudio del medicamento una vez puesto en el mercado. Desde el siniestro episodio de la talidomida; en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación riesgo-beneficio desfavorable no detectada desde su autorización, como rofecoxib, rosiglitazona, sibutramina, ácido nicotínico + laropiprant, drotrecogina alfa y otros.¹

De esto surgen dos ejes de acción fundamentales que son la formación adecuada en farmacología clínica y terapéutica en todos los niveles para una mejor utilización de los medicamentos, y el establecimiento de un sistema de farmacovigilancia.¹

Los medicamentos, bien utilizados, constituyen una de las principales herramientas que aplican los sistemas de salud para diagnosticar, tratar o prevenir problemas de salud de la población; es por ello que los medicamentos antes de su uso o comercialización deben demostrar su eficacia y seguridad a través de ensayos clínicos (aplicados a una cantidad limitada de pacientes) para los que se utiliza protocolos de investigación clínica aprobados por entidades éticas y científicas, considerando una elevada rigurosidad en la seguridad del paciente; esto en la vida real es relativamente cierto porque los estudios sobre seguridad todavía continúan una vez comercializados (fase 4) y el cual está constituido por un sistema de farmacovigilancia.¹ En nuestro país por ejemplo

en el año 2014 el sector privado farmacéutico (laboratorios) realizó en total 2482 reportes de sospechas de reacciones adversas ²

El cáncer según la Organización Mundial de la Salud está considerado como una enfermedad no transmisible que cada vez aumenta su incidencia de casos nuevos y muertes en toda la población. Ubicándose hasta el año 2012 dentro de las 20 primeras causas de muerte prematura de hombres y mujeres a nivel mundial. ³

Es importante la clasificación por grupos género - etáreos para determinar la existencia de cáncer en la muestra de estudio, gracias a ello nos permitirá saber cuáles son los grupos con mayor prevalencia de la enfermedad así como establecer si estos factores (edad, sexo, ocupación) contribuyen a la aparición de reacciones adversas. De lo expuesto podemos inferir que la edad es muy importante para responder a la quimioterapia, es por ello que resulta importante la clasificación por edades de la muestra de estudio. Es deducible que las personas de mayor edad estarán más expuestas a desarrollar RAMs por el estado fisiológico que presentan. La elección de quimioterapia para un paciente de mayor edad depende de un conjunto de factores clínicos. Esto incluye factores relacionados a la enfermedad; principalmente la disponibilidad de un tratamiento eficaz. Entre estos factores del paciente tenemos la fisiología del paciente, comorbilidad y el estado funcional. La acumulación de estos factores lleva a una predicción de la tolerancia al esquema de tratamiento. Por todo esto es fundamental, la elaboración de un esquema de tratamiento de calidad, para asegurar que los pacientes de esta edad sean capaces de completar el esquema prescrito.⁴

La industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos fármacos citostáticos desde el campo de avances e investigación genera una serie de preguntas, y es que muchos de los ensayos clínicos no han incluido un número significativo de pacientes de edad avanzada; por lo tanto, la extrapolación de la respuesta, progresión, supervivencia, y los datos de toxicidad para la edad del grupo representativo de los pacientes con cáncer puede ser no válido. ⁴

Conforme nuestros pacientes avanzan en edad presentan cambios fisiológicos, sociológicos, y psicológicos. Una característica distintiva de pacientes de edad avanzada es una disminución gradual de la reserva fisiológica que se manifiesta sobre todo cuando el cuerpo es expuesto a factores de estrés, por ejemplo, infección, cáncer, la cirugía y la quimioterapia.⁴

Todo cambio en la absorción, el metabolismo y la eliminación, potencialmente conduce a una disminución del efecto farmacológico y aumento de la toxicidad. La capacidad de los médicos para evaluar la edad fisiológica de estos pacientes es deficiente, ya que no se cuenta con escalas métricas para evaluar todos los cambios fisiológicos por ejemplo: disminución de la motilidad intestinal y la absorción, disminución de la función cardíaca, etc. Como la reserva fisiológica disminuye, hay con frecuencia un aumento en las comorbilidades y por lo tanto pérdida de la función.⁴

Las comorbilidades o enfermedades asociadas pueden desempeñar un papel importante en la determinación de la supervivencia de un paciente con cáncer y más aún si son pacientes de mayor edad. La diabetes y la obesidad han demostrado un impacto negativo en cáncer de colon por ejemplo. Los cambios fisiológicos que se producen con la edad afectan a las características farmacocinéticas de la quimioterapia en gran número.⁴

Además la muestra de estudio de más edad puede presentar alteraciones dentro del sistema gastrointestinal y puede resultar en la reducción de la absorción del fármaco, disminución de la motilidad gastrointestinal, secreción de enzimas digestivas, y atrofia de la mucosa.⁴

Finalmente con la edad pueden haber otros cambios como: variación de la composición corporal; el contenido de grasa puede duplicarse e intracelularmente los niveles de agua disminuyen. Debido a que el volumen de distribución de medicamentos está en función de la composición corporal y la concentración de proteínas plasmáticas, estos cambios pueden resultar en una disminución de V_d de fármacos hidrosolubles y un mayor V_d de fármacos liposolubles. La función renal también puede verse afectada porque es sabido

que disminuye gradualmente con la edad, como lo demuestra la tasa de filtración glomerular reducida en pacientes de edad avanzada.⁴

El cáncer gastrointestinal (esófago, estómago, intestino) es un tipo de cáncer que aqueja a una gran parte de la población es por ello la importancia de su estudio; además en el Perú el cáncer de colon y cáncer de estómago son considerados como Enfermedades de Alto Costo de Atención ⁵ es por ello también que resulta importante la clasificación de la muestra de estudio en función al tipo de cáncer que presenta. Esto podrá determinar qué tipo de órgano fue más afectado en el hospital durante el tiempo de estudio; y finalmente evaluar si debido a ello se puedan presentar más o menos reacciones adversas.

En nuestro país se estima que la incidencia de neoplasias malignas para el año 2025 superara los 50 000 nuevos casos por año.⁶ Este aumento de incidencia se ve reflejado en una mayor demanda de atención en hospitalización para nuestro Sistema de Salud. En el año 2011 se llevó a cabo un estudio epidemiológico de hospitalización entre los meses de enero a marzo; en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Este estudio buscó establecer el perfil epidemiológico de los pacientes hospitalizados durante este primer trimestre; concluyendo entre otros datos que la gran mayoría de ellos padecían de neoplasias gastrointestinales (54%); y que el 95,6% del total de pacientes ingreso para recibir la administración de su quimioterapia.⁷

La quimioterapia puede ser eficaz en el tratamiento de ciertos cánceres, el problema radica en que los medicamentos citostáticos afectan todas las partes del cuerpo, no sólo las células cancerosas. Por este motivo, es posible que aparezcan reacciones adversas durante el tratamiento con los citostáticos y citotóxicos usados en quimioterapia. La incidencia de estas reacciones adversas en los pacientes puede ser desencadenante de diversos problemas o complicaciones que interfieran con la eficacia terapéutica; esto se verá reflejado en valores de morbi – mortalidad que afecten la calidad de vida de los pacientes.⁸

Existen muchos trabajos y estudios que se basan en estas reacciones adversas. Diversos autores han investigado, que los pacientes que sufren cáncer gastrointestinal muchos de ellos al momento de recibir su cursos de quimioterapia sufren efectos como nerviosismo, temor, intranquilidad que pueden generar distintos niveles de ansiedad, que aunados a la quimioterapia pueden desencadenar muchas más reacciones adversas de las esperadas influyendo esto en su calidad de vida. Además de manera retroactiva los efectos secundarios de la quimioterapia también pueden generar ansiedad.⁹

Según el artículo 33 de la Ley General de Salud¹⁰ el químico farmacéutico “es responsable de la dispensación y de la información y de la orientación al usuario sobre la administración uso y dosis del producto farmacéutico, su interacción con otros medicamentos, sus reacciones adversas y sus condiciones de administración”. Como miembro del equipo de salud, es el especialista del medicamento, y dado este alto número de casos de pacientes con cáncer gastrointestinal que se presentan en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en el presente trabajo se busca determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia, desarrollar este tema permitirá contribuir en el monitoreo terapéutico de la quimioterapia, a fin de disminuir y/o notificar la intensidad de ellas en forma oportuna.

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) de los seis (06) esquemas de tratamiento de quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud - Lima, de octubre 2013 a marzo 2014.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los eventos adversos en los pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados, según el Criterio de terminología común para eventos adversos (CTCAE).
2. Determinar la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos de los pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados según el esquema de tratamiento oncológico seleccionado.
3. Clasificar las reacciones adversas a los medicamentos de los pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados según su gravedad y según la clasificación de Rawlins y Thompson.

II. GENERALIDADES

2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte en el mundo. En los últimos años la carga de enfermedad por cáncer se ha incrementado progresivamente con un mayor impacto en las poblaciones de menores recursos. La incidencia mundial de cáncer se elevará de 10 a 15 millones de casos para el año 2020 y el número de muertes por cáncer subirá de 6 a 10 millones, de acuerdo a estimados de la organización mundial de la salud.¹¹ (Ver figura 1)

Número* de Casos de Cáncer Estimados y Proyectados				
	2000	2010	2022	2050
Mundo	10.6	12.34	15.35	28.33
Regiones más Desarrolladas	4.58	5.31	6.03	6.79
Regiones menos Desarrolladas	5.38	7.03	9.32	17.04
África	0.3	0.79	1.04	2.53
Asia (Japón)	0.52	0.61	0.67	0.65
Resto de Asia	3.94	5.17	6.75	10.74
Europa	2.77	3.06	3.36	3.64
Sudamérica	0.83	1.1	1.48	2.88
Norte América	1.38	1.65	2.03	2.61
Oceanía	0.11	0.13	0.16	0.24

* en millones

Fuente: Schwartzmann G., Ratain M. J., Cragg G. M. et al. *J. Clin. Oncol.* 2002;20 (Supl.18): 47-59.

Figura 1

Se estima que a nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12.7 millones de casos nuevos de cáncer cada año, sin que se produzca una mejora sustancial en el control del cáncer, como se mencionó; se prevé

que para el año 2020 estará en 15 millones y para el año 2030, esta cifra anual se elevara a 21,3 millones de casos nuevos. La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2005 se produjeron 7.6 millones de defunciones por cáncer y que en los próximos 10 años morirán 84 millones más si no se emprenden acciones. Más del 70% de todas las muertes por cáncer se produjeron en países con ingresos económicos bajos y medios, países donde los recursos disponibles para la prevención, diagnóstico y tratamiento son limitados o inexistentes. Según la Organización Panamericana de la Salud, un tercio de las muertes a nivel mundial se producen en la Región de las Américas donde el número de muertes aumentará en 1.2 millones de 2008 hasta 2.1 millones en 2030 por efecto del envejecimiento poblacional y por el cambio de estilo de vida (consumo de tabaco, alcohol, dieta poco saludable, inactividad física), así como por la exposición a contaminantes ambientales, cancerígenos y radiación solar.⁶

Aunque la incidencia general del cáncer es menor en América Latina (tasa estandarizada por edad de 163 por 100 000) que en Europa (264 por 100 000) o los EE UU (300 por 100 000), la mortalidad sigue siendo mayor (ver figura 2). Este hecho se debe principalmente a la ocurrencia de cáncer en etapas más avanzadas y está en parte relacionado con un menor acceso a los servicios de salud para el tratamiento. En los EEUU, el 60% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en las primeras etapas, mientras que en Brasil sólo el 20% y en México solo el 10% se diagnostican en una etapa temprana.

Países	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Argentina	53.26	52.925	52.829	54.458	54.52	55.87	56.382	57.147	56.565	57.034	57.459
Brasil	155.761	163.779	169.962	177.416	184.199	182.629	187.666	180.709	185.621	189.948	194.675
Canadá	62.474	63.589	64.877	65.769	66.725	67.096	66.366	69.301	70.248	70.755	----
Chile	18.142	18.281	19.017	19.574	19.773	20.326	20.662	20.528	20.899	22.424	----
Colombia	31.904	32.427	34.553	36.102	38.23	36.743	37.538	40.102	41	41.288	----
Costa Rica	3.012	3.085	2.929	3.05	3.33	3.233	3.297	3.567	3.614	3.753	4.181
Ecuador	7.803	8.23	8.376	9.079	9.746	9.855	10.321	10.693	11.076	11.586	10.488
El Salvador	4.532	4.738	5.298	5.149	5.263	5.107	5.146	5.01	4.999	4.922	----
Estados Unidos de América	550.865	551.348	554.901	554.51	551.55	556.872	557.271	560.226	562.865	564.765	----
México	54.088	55.182	57.516	58.907	60.257	62.044	62.655	64.021	65.827	67.135	68.008
Nicaragua	2.934	3.123	3.148	3.292	3.442	3.03	3.202	3.149	3.121	3.253	3.142
Panamá	2.342	2.3	2.376	2.625	2.727	2.525	2.757	2.845	2.898	2.686	----
Paraguay	4.459	4.76	5.033	5.184	4.817	4.927	4.883	5.167	5.359	5.128	4.974
Perú	23.646	21.509	23.278	23.583	25.957	26.839	27.879	28.18	----	28.975	29.049
Puerto Rico	4.71	4.719	4.679	4.735	4.786	4.793	4.774	4.935	4.957	5.039	----
Venezuela	17.415	17.79	19.191	19.506	20.859	20.765	21.552	18.952	19.501	20.004	----

Fuente: OPS/OMS 2012

Figura 2. Base de datos de mortalidad de la OPS/OMS, 2012 – número de muertes, para ambos sexos, según país y año.

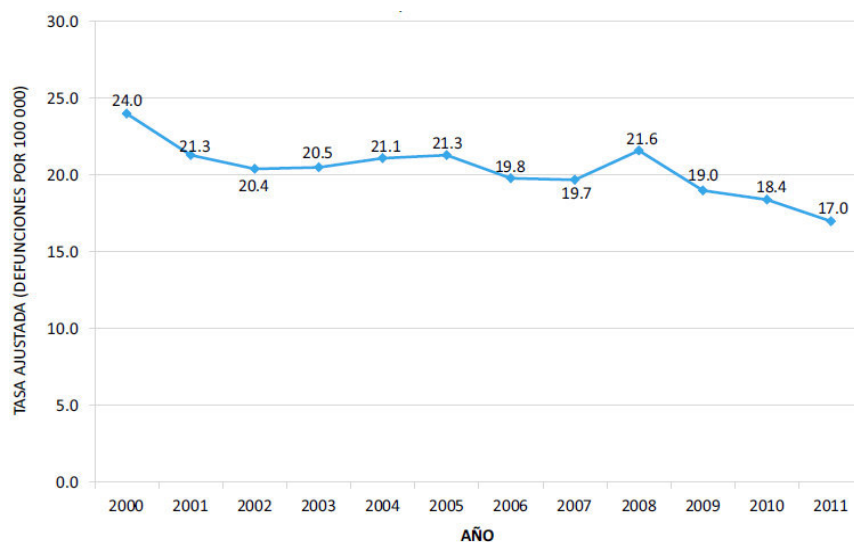
2.1.1 DATOS NACIONALES DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE CÁNCER ⁶

El Perú no escapa a la creciente incidencia mundial de esta enfermedad. El incremento de los casos de cáncer en nuestro país puede ser explicado por determinantes como la transición demográfica, la transición epidemiológica, la pobreza, la urbanización, los cambios en la dieta, el género, la raza/etnia, entre otros.

Estas tendencias se configuran por otras fuerzas externas que se han vuelto más poderosas desde los años ochenta. Estos factores determinantes de pautas alimentarias, actividad física, composición corporal y lactancia materna, y por lo tanto de los estados de salud asociados, pueden clasificarse como ambientales físicos, económicos y

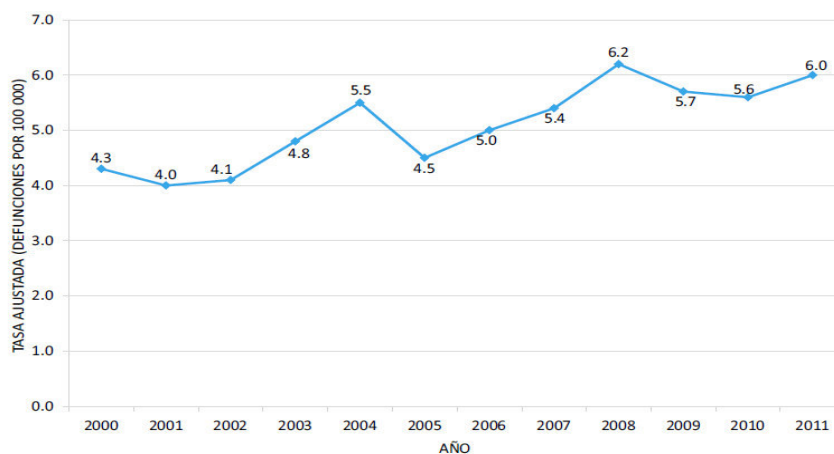
sociales. Algunos de ellos pueden parecer obvios. Otros factores, tales como las ciudades enfocadas en el tráfico de automóviles privados, los subsidios a la agricultura, la falta de normas sobre las comidas escolares, y los temas del “cuadro general”, como la globalización económica, el cambio climático y el impacto de la recesión en los sistemas alimentarios, pueden ser menos evidentes, pero también determinan los regímenes alimentarios. En la esfera personal, todos estos factores ejercen sus efectos al influir en la accesibilidad, asequibilidad y aceptabilidad de los hábitos alimentarios, de actividad física y de lactancia materna, y, por lo tanto, en el grado de riesgo de cáncer y otras enfermedades. ¹²

Se estima que para el año 2011, se produjeron a nivel nacional un total de 30 792 defunciones por cáncer con una tasa ajustada de mortalidad de 107 defunciones por 100 000 habitantes, los departamentos con mayor tasa ajustada de mortalidad por cáncer fueron Huánuco, Amazonas, Huancavelica, Pasco y Junín. La mortalidad por cáncer en el Perú para el año 2011 muestra evidentes variaciones geográficas. Se observa elevada mortalidad por cáncer de estómago en departamentos de la sierra como Huánuco, Pasco y Cusco. Los departamentos de la selva o con parte de selva presentan las más altas tasas de mortalidad por cáncer de Hígado (Amazonas, Apurímac y Madre de Dios) y por cáncer de cérvix (Loreto, Huánuco y Ucayali); mientras que, los departamentos de la costa presentan las más altas tasas de mortalidad por cáncer de pulmón (Callao, Tumbes y Lima), cáncer de mama (Tumbes, Lima y Moquegua) y cáncer de próstata (Callao, Tumbes, Tacna y Lambayeque). ⁶



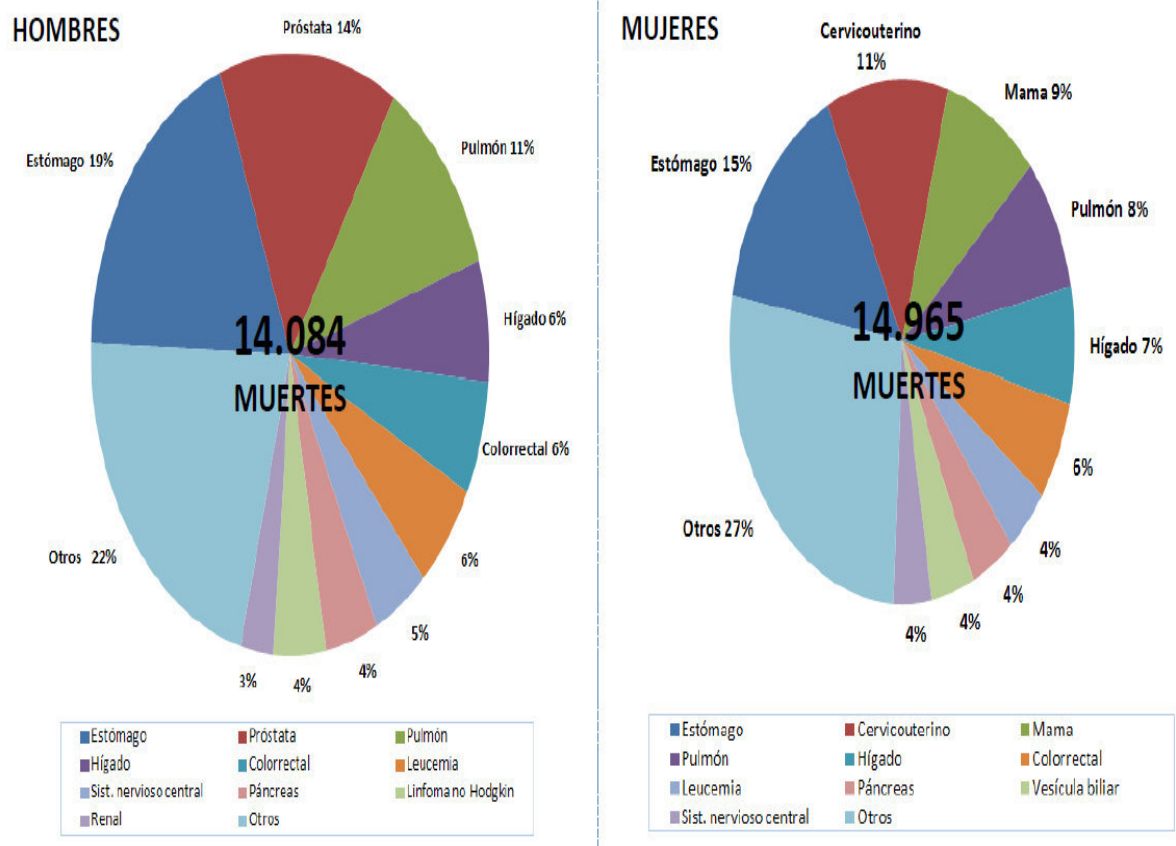
Fuente: Registro de Hechos vitales, Base de Datos de Defunciones. OGEI-MINSA 2007-2011. Cálculo realizado con corrección del subregistro por la DGE-MINSA

Figura 3. Tasa ajustada de mortalidad por cáncer de estómago. Perú, 2006-2011



Fuente: Registro de Hechos vitales, Base de Datos de Defunciones. OGEI-MINSA 2007-2011. Cálculo realizado con corrección del subregistro por la DGE-MINSA

Figura 4. Tasa ajustada de mortalidad por cáncer de colon y unión rectosigmoidea. Perú, 2000-2011



Fuente: OPS. Sistema de información de mortalidad 2012

Figura 5. Perfil de mortalidad por cáncer Perú, 2010 ¹³

2.2 CANCER GASTROINTESTINAL

2.2.1 CÁNCER DE ESÓFAGO ¹¹

El cáncer del esófago es una enfermedad neoplásica devastadora, tanto por los pobres resultados del tratamiento, como por su efecto adverso sobre la deglución que trae como consecuencia inmediata e inevitable el deterioro en la calidad de vida del paciente. Es una enfermedad agresiva que se presenta en forma localmente avanzada. Pero se han hecho importantes avances en la identificación de pacientes en riesgo de lesiones premalignas, han aparecido nuevas opciones de tratamiento, ha disminuido la morbilidad y mortalidad quirúrgica y se ha desarrollado una quimioterapia más efectiva.

Patología

El cáncer de esófago puede ser adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, mucoepidermoide, carcinoma de células pequeñas, sarcoma, adenoide quístico, o linfoma primario. El adenocarcinoma es más frecuente que el carcinoma de células escamosas en los países occidentales, y se encuentra principalmente en el esófago distal.

Cuadro Clínico

Dificultad para tragar y pérdida de peso de 3 a 6 meses de evolución en un hombre de 60-70 años es la historia típica del cáncer de esófago; la historia social es la de un fumador y bebedor. Menos frecuentemente presentan odinofagia y dolor retroesternal o epigástrico. Los casos avanzados presentan síndrome de Claude Bernard-Horner, ronquera, adenopatía supraclavicular o fístula traqueoesofágica. Los pacientes con adenocarcinoma del esófago distal o cardias son más jóvenes (50-60 años) y de clase social media-alta, con historia de reflujo y uso de antiácidos; puede no haber historia de consumo de alcohol o cigarrillo. La radiografía del tránsito esofágico y la endoscopia y biopsia hacen el diagnóstico en 90% de casos. El estudio por tomografía computarizada de tórax y abdomen determina la extensión de la enfermedad. La ultrasonografía esofágica en manos de expertos permite determinar la profundidad de la lesión. La determinación de la extensión de la enfermedad es importante para programar el tratamiento óptimo, así como para hacer un estimado del pronóstico

2.2.2 CÁNCER DE ESTÓMAGO ¹¹

El Cáncer Gástrico es un problema mundial de salud. Aunque su incidencia declina en los países desarrollados, sigue siendo la segunda malignidad en frecuencia en el mundo; representa el 10% de todos los casos de cáncer, y es responsable del 12% de todas las muertes por cáncer. Los japoneses tienen la más alta tasa de incidencia de cáncer

gástrico (100 por 100,000) en el mundo, seguidos por Rusia; esto debido al tipo de dieta (consumo de salazones y ahumados)

Patología

Más de 90% de los casos de cáncer gástrico son adenocarcinomas; los otros tumores carcinoma-escamoso, adenoacantoma, tumor carcinoide y leiomiosarcoma- son raros. Pero el estómago es el sitio de localización más frecuente de linfomas del tracto gastrointestinal en relación con la infección por *Helicobacter Pylori*. Ya desde inicios del año 1982 se le atribuye a *Helicobacter pylori* un rol causal en la ulcera gástrica, y en 1994 la Organización Mundial de la Salud la considera como un agente carcinógeno del grupo 1 para el hombre.

El carcinoma gástrico está asociado a una serie de condiciones patológicas como gastritis crónica atrófica metaplasia intestinal, gastritis autoinmune, ulcera gástrica y lesiones premalignas o precancerosas que son las displasias que se reconocen y diagnostican microscópicamente en muestras representativas de biopsias de estómago, obtenidas en un adecuado examen endoscópico.

Cuadro Clínico

En la mayoría de casos el cáncer gástrico se diagnostica en estados avanzados de la enfermedad, debido a que se manifiesta con síntomas vagos e inespecíficos, pérdida de peso, anorexia, fatiga, discomfort epigástrico o una combinación de estas manifestaciones poco específicas suelen estar presentes. Casi tres cuartas partes de los pacientes acusan una pérdida mayor al 10% de su peso corporal; este signo tiene valor pronóstico porque los pacientes que han perdido peso tienen menor sobrevida. La disfagia sugiere una lesión cardial, y la llenura precoz es sugestiva de una lesión que ha reducido la capacidad de la víscera, mientras que los vómitos incontrolables sugieren lesión antral que ocluye el píloro. Hematemesis puede presentarse en 10% de casos.

Finalmente algunos pacientes son diagnosticados cuando han desarrollado ascitis, ictericia o masa palpable, de ominoso pronóstico.

2.2.3 CÁNCER DE INTESTINO DELGADO ¹¹

Son tumores infrecuentes: menos de 2% de los tumores del tracto gastrointestinal tienen su origen en el intestino delgado. En contraste, los tumores del intestino delgado son de gran variedad habiéndose reconocido más de 35 diferentes tipos de tumor intestinal.

a) *Adenocarcinoma*

Conforma el 45% de los casos de neoplasia malignas del intestino delgado; duodeno es la localización en 40% de casos, yeyuno en 35% e íleon en el 25%; el 65% de los casos de localización duodenal ocurren en la región periampular y 20% próximos a la ampolla de Vater; los del yeyuno son proximales y ocurren cerca del ligamento de Treitz. Los del íleon son por lo general distales, cercanos a la válvula íleocecal.

El tratamiento es la resección quirúrgica o la cirugía paliativa. El pronóstico es grave para los enfermos irresecables que en el caso del adenocarcinoma de duodeno tienen mediana de supervivencia de 3-4 meses. La radioterapia ocasionalmente produce remisiones y prolonga la vida de pacientes con enfermedad irresecable. La quimioterapia tiene un rol similar al del resto de TGI.

b) *Tumor Carcinoide*

El término carcinoide fue introducido por Oberndorfer en 1907 para describir tumores que se comportaban de una manera más indolente que los adenocarcinomas. Histológicamente no es posible diferenciar un carcinoide benigno del maligno; la malignidad sólo puede ser determinada si se encuentra invasión o metástasis a distancia. Los carcinoides sintetizan aminas y péptidos bioactivos como enolasa neuron-específica (NSE) 5-hidroxitriptamina, 5-Hidroxitriptofano, y

cromograninas A y C. La mayoría se identifica histológicamente por su coloración con plata (reacción argentafínica).

Los tumores carcinoides son los más frecuentes tumores endocrinos del intestino. A pesar de tener una incidencia de 1.5 casos por 100,000, representan 13-34% de todos los tumores del intestino delgado y el 17-46% de los tumores malignos del intestino delgado.

Los tumores carcinoides crecen lentamente y permanecen clínicamente silenciosos por muchos años haciéndose manifiestos cuando han ocurrido las metástasis (ganglios e hígado; mucho menos a hueso). Cuando el tumor carcinoide mide menos de 1 cm, la incidencia de metástasis no es mayor de 2%; pero cuando alcanza los 2 cm, tiene metástasis en el 100% de los casos.

2.2.4. CÁNCER DE COLON Y RECTO ¹¹

El cáncer de colon es la quinta neoplasia en frecuencia en el mundo, y segunda entre los tumores del aparato digestivo. La tasa de incidencia tiene amplias variaciones geográficas entre 57.4 y 0.7 por 100,000 personas en poblaciones de alto y bajo riesgo, respectivamente. Es una de las primeras causas de muerte por cáncer del mundo occidental (400,000 por año). Ocupa el tercer lugar en frecuencia en EEUU, precedido sólo por cáncer de próstata y pulmón en hombres y por cáncer de mama y pulmón en mujeres, y el sétimo lugar en países subdesarrollados. Es la segunda causa de muerte por cáncer en EEUU, precedido solamente por el cáncer de pulmón.

El cáncer de colon es uno de los mejores estudiados en su biología molecular entre los tumores frecuentes del hombre, gracias a su accesibilidad por endoscopia, que ha permitido observarlo a lo largo de sus varias etapas de desarrollo, desde el adenoma precursor hasta el adenocarcinoma metastásico, así como la ocurrencia del cáncer de colon en síndromes hereditarios y formas hereditarias. La poliposis

adenomatosa familiar hereditaria como rasgo dominante representa 1% de casos, y los síndromes de cáncer en poliposis no hereditaria descritos por Lynch representan 4 a 13% de cáncer colorrectal.

Cuadro Clínico

Cada vez mayor el número de casos de cáncer de colon se presentan asintomáticos por el uso de la tecnología de despistaje, pero todavía la mayoría de casos que se ve en la actualidad tiene sintomatología que depende del tamaño y localización del tumor. El cáncer de colon derecho suele ser más grande en forma de coliflor y se presenta con sangrado oculto (la anemia no explicada suele ser la señal de alarma en personas mayores de 60 años). Los tumores del colon izquierdo son más pequeños, cicatriciales y obstructivos por lo que suelen presentarse con dolor abdominal, cambio en los hábitos intestinales y obstrucción. La presencia del tumor es fácil y eficientemente confirmada por la radiografía y/o colonoscopia.

2.2.5. CÁNCER DE ANO ¹¹

Ocurre en aproximadamente 2,500 personas al año en EEUU y representa el 2% de los casos de cáncer ano-rectal. El canal anal tiene 3-4 cm de longitud y va desde el recto a la región perianal. Los linfáticos del canal anal drenan en los ganglios pararectales e iliacos: los linfáticos de la región perianal drenan en ganglios inguinales. Es importante la delimitación anatómica entre canal anal y margen anal por las marcadas diferencias en la historia natural de los cánceres de estas dos diferentes áreas anatómicas. El límite proximal del canal anal está dado por el anillo anorectal, reborde muscular formado por la unión de la porción superior del esfínter interno, la porción distal del músculo longitudinal y la porción profunda del esfínter externo.

2.3 QUIMIOTERAPIA ¹⁴

El objetivo del tratamiento del cáncer con antineoplásicos es evitar que las células cancerosas se multipliquen, invadan otros órganos, metastaticen y acaben matando al hospedador (el paciente). Parece que la mayoría de los antineoplásicos tradicionales que se utilizan en la actualidad ejercen su efecto principalmente sobre la proliferación celular. Puesto que la multiplicación celular es también una característica de muchas células sanas, además de ser propia de las células cancerosas, la mayoría de los antineoplásicos no dirigidos también tienen efectos tóxicos sobre las células sanas como ya mencionamos, sobre todo aquellas con una rápida velocidad de recambio, como las células de la medula espinal y las membranas mucosas. Por tanto, el objetivo a la hora de seleccionar un fármaco eficaz es encontrar uno que tenga un notable efecto controlador o inhibidor de la proliferación sobre la célula cancerosa y un efecto tóxico mínimo sobre el hospedador.

La inhibición de la multiplicación celular y el crecimiento tumoral puede darse a diferentes niveles dentro de la célula y su entorno:

- Síntesis y función macromoleculares.
- Organización citoplasmática y transducción de la señal.
- Síntesis, expresión y función de la membrana celular y los receptores de superficie celular asociados.
- Entorno de la proliferación de la célula cancerosa.

2.3.1. Antineoplásicos clásicos

La mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente, con la excepción de los inmunoterápicos, otros modificadores de la respuesta biológica y los tratamientos moleculares dirigidos, parece que ejercen su principal efecto sobre la síntesis o la función macromolecular. Esto significa que interfieren en la síntesis de ADN, ARN o proteínas o en el funcionamiento apropiado de la molécula preformada.

La muerte celular puede acontecer o no en el momento de la exposición al fármaco. Con frecuencia, una célula tiene que dividirse varias veces antes de que el acontecimiento mortal que tuvo lugar con anterioridad acabe traduciéndose en la muerte de la célula. Puesto que solo un porcentaje de las células muere como consecuencia de un tratamiento determinado, hay que utilizar dosis repetidas de quimioterapia para seguir reduciendo el número de células.

2.3.1.1. Modificadores de la respuesta biológica y tratamiento dirigido contra dianas moleculares

Las células y las poblaciones celulares poseen complicados mecanismos interrelacionados que estimulan o inhiben la proliferación celular, facilitan la invasión o las metástasis cuando la célula es maligna, llevan a la diferenciación celular, estimulan la inmortalidad celular (relativa) o lanzan a la célula por el camino de la muerte inevitable (apoptosis). Estos productos comprenden una gran cantidad de factores de crecimiento celular que controlan la maquinaria de la célula. Algunos de los factores que afectan a la proliferación de las células sanas se han biosintetizado y se utilizan actualmente para potenciar la producción de células sanas (ejem. epoetina y filgrastim) y para tratar el cáncer (ejem. interferón).

2.3.1.2 Especificidad de fase y especificidad por el ciclo célula

a) Fármacos con especificidad por el ciclo celular.

Los fármacos que son eficaces mientras las células están activas en el ciclo pero que no dependen de que la célula se encuentre en una fase determinada se denominan fármacos con especificidad por el ciclo celular (o fármacos sin especificidad de fase). Este grupo comprende la mayoría de los alquilantes, los antibióticos antitumorales y algunos fármacos de otras clases. Algunos fármacos de este grupo no son

totalmente inespecíficos de fase; pueden tener una mayor actividad en una fase que en otra, pero no en la misma medida que los fármacos específicos de fase. También parece que muchos fármacos tienen alguna actividad sobre las células que no están en el ciclo, aunque no tanto como cuando las células se dividen rápidamente.

b) Fármacos sin especificidad por el ciclo celular

Un tercer grupo de fármacos parece eficaz con independencia de si las células cancerosas están en ciclo o en reposo. En este sentido, estos fármacos se parecen a la irradiación fotónica; es decir, ambos tipos de tratamiento son eficaces independientemente de si la célula cancerosa está o no en el ciclo. Los fármacos de esta categoría se denominan fármacos sin especificidad por el ciclo celular y comprenden la mecloretamina (mostaza nitrogenada) y las nitrosoureas.

Clase	Tipo	Fármacos característicos
Con especificidad por el ciclo celular:		
Alquilante	Mostaza nitrogenada	Clorambucilo, ciclofosfamida-melfalán
	Alquilsulfonato	Busulfano
	Triazeno	Dacarbazina
	Sales de metales	Cisplatino, carboplatino
Producto natural	Antibiótico	Dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina
Sin especificidad por el ciclo celular:		
Alquilante	Mostaza nitrogenada	Mecloretamina
	Nitrosourea	Carmustina, lomustina

Figura 6. Ejemplos de antineoplásicos con y sin especificidad por el ciclo celular

c) Fármacos con especificidad de fase.

Los fármacos que presentan una mayor actividad frente a las células que se encuentran en una fase específica del ciclo celular se denominan fármacos con especificidad de fase del ciclo celular.

Fase de mayor actividad	Clase	Tipo	Fármacos característicos
Fase 1 (G1)	Producto natural	Enzima	Asparaginasa
	Hormona	Corticoesteroide	Prednisona
Unión G1/S	Antimetabolito	Análogo de la purina	Cladribina
Síntesis de ADN	Antimetabolito	Análogo de la pirimidina	Citarabina, fluoruracilo, gemcitabina
	Antimetabolito	Análogo del ácido fólico	Metotrexato
	Antimetabolito	Análogo de la purina	Tioguanina, fludarabina
	Producto natural	Inhibidor de la topoisomerasa I	Topotecán
	Varios	Urea sustituida	Hidroxiurea
	Producto natural	Antibiótico	Bleomicina
Fase 2 (G2)	Producto natural	Inhibidor de la topoisomerasa II	Etopósido
	Producto natural	Polimerización y estabilización de los microtúbulos	Paclitaxel
Mitosis	Producto natural	Inhibidor de la mitosis	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina
	Producto natural	Inhibidor de la mitosis que se une a la beta-tubulina en los microtúbulos.	Ixabepilona

Figura 7. Ejemplos de antineoplásicos con especificidad de fase del ciclo celular

2.3.1.3 Poliquimioterapia ¹⁴

Con frecuencia, las asociaciones de fármacos son más eficaces para dar lugar a una respuesta y prolongar la vida que esos mismos fármacos administrados de manera secuencial. Es probable que las asociaciones de fármacos sean más eficaces que los fármacos por separado por varias razones.

Razones de la eficacia de las asociaciones de fármacos:

- *Prevención de los clones resistentes:* Si 1 de cada 10^5 células es resistente al fármaco A y 1 de cada 10^5 células es resistente al fármaco B, es probable que el tratamiento de un tumor macroscópico (que generalmente tendría más de 10^9 células) con cualquiera de ambos fármacos por separado de lugar a varios clones de células resistentes a ese fármaco. Si, tras el tratamiento con el fármaco A, un clon resistente ha crecido hasta un tamaño macroscópico (si persiste la misma frecuencia de mutación para el fármaco B), también aparecerá resistencia al fármaco B. no obstante, si se utilizan ambos fármacos al inicio del tratamiento o en estrecha secuencia, la probabilidad de que una célula sea resistente a ambos fármacos (sin incluir, de momento, la situación de resistencia farmacológica pleiotrópica) es de tan solo 1 sobre 10^{10} . Por tanto, la asociación de ambos fármacos confiere una ventaja considerable frente a la aparición de clones resistentes.
- *Citotoxicidad contra las células en reposo y en división:* La asociación de un fármaco con especificidad por el ciclo celular (sin especificidad de fase) o no, con un fármaco con especificidad de fase del ciclo celular puede destruir las células que se dividen lentamente además de las que se dividen de forma activa. El uso de fármacos sin especificidad por el ciclo celular también puede ayudar a reclutar células para que entren en un estado de división más activa, lo que se traduce a una mayor sensibilidad de estas células a los fármacos con especificidad de fase del ciclo celular.
- *Potenciación bioquímica del efecto:* Las asociaciones de fármacos eficaces por separado que afectan a diferentes vías bioquímicas o a pasos de una misma vía pueden potenciarse mutuamente. Esto puede ser pertinente para algunos fármacos más recientes por medio de los cuales el bloqueo de más de una diana molecular en las vías de transducción de la señal

interrelacionadas puede ampliar la interferencia de la proliferación celular en comparación con la interferencia que se observa con cualquiera de ambos fármacos por separado

- .Acceso a las áreas o regiones santuario. Pueden utilizarse asociaciones de fármacos para proporcionar acceso a estas zonas por razones como por ejemplo la solubilidad del fármaco o la afinidad de tejidos específicos por un tipo concreto de fármaco.
- Profilaxis anticitotóxica. Pueden utilizarse asociaciones de fármacos en las que un fármaco rescata al hospedador de los efectos tóxicos de otro fármaco (p. ej; la administración de ácido fólico tras el uso de metotrexato en dosis elevadas).

2.3.1.4 Toxicidad ¹⁴

a) Factores que afectan a la toxicidad

Una de las características que distinguen a los antineoplásicos de la mayoría de los fármacos restantes es la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios previstos con las dosis terapéuticas habituales. Debido a la gravedad de los efectos secundarios, es de vital importancia vigilar al paciente cuidadosamente por si aparecen reacciones adversas para modificar el tratamiento antes de que la reacción adversa ponga en peligro la vida del paciente. La mayoría de los efectos secundarios varían en función de los siguientes factores:

- El fármaco específico
- La dosis.
- La pauta de administración, incluidas la velocidad de infusión y la frecuencia de la dosis.
- La vía de administración.
- Factores predisponentes relacionados con el paciente, incluidas las variantes genéticas, que pueden ser conocidos y predictivos

de toxicidad o desconocidos y traducirse en efectos tóxicos imprevistos.

b) Efectos secundarios inmediatos habituales

Algunos efectos secundarios son relativamente frecuentes entre los antineoplásicos. Los efectos secundarios inmediatos habituales comprenden:

- Mielosupresión con leucocitopenia, trombocitopenia y anemia: La neutropenia febril es una complicación frecuente del tratamiento sistémico del cáncer, y es un síndrome creado por nosotros mismos, como producto del tratamiento citotóxico y además una complicación potencialmente letal. Fiebre y neutropenia constituyen una emergencia oncológica y estos pacientes son usualmente readmitidos en los hospitales para recibir tratamiento empírico con antibióticos. Por lo tanto, además del riesgo de muerte, esto acarrea empobrecimiento de la calidad de vida de los enfermos.

c) Efectos secundarios selectivos

- Otros efectos secundarios son menos frecuentes y son específicos de determinados fármacos o clases de fármacos. Algunos ejemplos de fármacos y sus efectos secundarios relacionados son:
- Cisplatino: toxicidad renal, neurotoxicidad.
- Mitomicina: síndrome hemolítico urémico y otros fenómenos que comportan la lesión de las células endoteliales.
- Anticuerpos monoclonales (rituximab, trastuzumab): reacciones de hipersensibilidad.

- Paclitaxel: neurotoxicidad, reacciones agudas de hipersensibilidad.
- Procarbazina: interacciones alimentarias y farmacológicas.
- Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular: perforación digestiva, cicatrización deficiente de las heridas.
- Alcaloides de la vinca: neurotoxicidad.

d) Identificación y evaluación de la toxicidad

Cualquiera que administre antineoplásicos tiene que estar familiarizado con los efectos secundarios previstos y atípicos del fármaco que recibe al paciente, estar preparado para evitar la toxicidad grave cuando sea posible y para controlar las complicaciones tóxicas cuando no puedan evitarse.

Con el fin de notificar la toxicidad de manera uniforme con frecuencia se establecen criterios para clasificar la gravedad de la toxicidad. Durante muchos años, varios grupos dedicados a la realización de ensayos clínicos financiados por el National Cancer Institute (NCI) utilizaron un conjunto simplificado de criterios para las manifestaciones tóxicas más frecuentes. Aunque este conjunto era útil en muchos sentidos era incompleto. Para solucionar este problema, en 1999 se elaboró un nuevo conjunto de criterios de toxicidad más exhaustivo, los Common Toxicity Criteria (criterios de toxicidad común).

2.3.1.5 Efectos físicos tardíos del tratamiento del cáncer ¹⁴

a) Toxicidad orgánica tardía

La toxicidad orgánica tardía puede reducirse mediante la limitación de las dosis cuando se conocen los umbrales. No obstante en la mayoría de los casos no pueden preverse los efectos que parecerán en cada paciente. El tratamiento es fundamentalmente sintomático.

1. La toxicidad cardíaca (p.ej. miocardiopatía congestiva) está asociada con mucha frecuencia a dosis totales elevadas de antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina). Además, la ciclofosfamida en altas dosis, tal como se utiliza en las pautas de trasplante, puede contribuir a la aparición de miocardiopatía congestiva. Cuando la irradiación mediastínica se asocia a estos antineoplásicos puede aparecer cardiotoxicidad en dosis más bajas. Aunque la determinación de la fracción de eyección ventricular con ecocardiografía o gammagrafía ha sido útil para la vigilancia de los efectos inmediatos de estos fármacos sobre la fracción de eyección cardíaca, los estudios han descrito la aparición tardía de insuficiencia cardíaca congestiva durante el embarazo o tras el inicio de programas de ejercicio vigoroso en adultos que fueron tratados antes por un cáncer durante la infancia o la juventud. La reserva cardíaca en estos enfermos de cáncer tratados antes puede ser marginal.
2. La toxicidad pulmonar se ha asociado tradicionalmente a dosis elevadas de bleomicina (más de 400U). No obstante, otros fármacos se han asociado a fibrosis pulmonar (alquilantes, metotrexato, nitrosoureas).con la edad puede aparecer insuficiencia respiratoria prematura, especialmente con el esfuerzo.
3. La neurotoxicidad es un posible efecto secundario de varios fármacos (cisplatino, metotrexato, nitrosoureas). Estos fármacos pueden estar asociadas a efectos secundarios inmediatos y crónicos. Otros fármacos nefrotóxicos como la amfotericina o los aminoglucósidos pueden agravar el problema. Incluso fármacos normalmente benignos como los bisfosfonatos o el alopurinol pueden suponer un problema. Excepcionalmente, los pacientes pueden necesitar hemodiálisis como consecuencia de la toxicidad crónica.

4. La neurotoxicidad se ha asociado especialmente a los alcaloides de la vinca, el cisplatino, el oxaliplatino, la epipodofilotoxina, los taxanos, el bortezomib y la ixabepilona. La neuropatía periférica puede provocar discapacidad sensorial y motora considerable. La distonía neurovegetativa puede provocar hipotensión ortostática discapacitante. La irradiación holocraneal, con o sin quimioterapia, puede ser causa de disfunción y demencia progresiva en algunos supervivientes a largo plazo. Esto es un problema especialmente para los pacientes con tumores cerebrales primarios y para algunos pacientes con cáncer microcítico de pulmón que han recibido tratamiento profiláctico.
5. El deterioro hematológico e inmunitario suele ser agudo y estar temporalmente relacionado con el tratamiento del cáncer (ejem. quimioterapia o radioterapia). No obstante, en algunos casos puede haber citopenias persistentes, como con los alquilantes.

2.3.1.6 Selección del tratamiento para el paciente con cáncer ¹⁴

a) Cirugía

El método antiguo, más arraigado y todavía el más eficaz para curar la mayoría de las neoplasias malignas es la cirugía. Se selecciona la cirugía si el cáncer está limitado a una zona y se prevé que podrán extirparse todas las células tumorales sin dañar excesivamente las estructuras vitales. Si se cree que el paciente puede sobrevivir a la operación y recuperar una vida gratificante y provechosa, está recomendada la cirugía.

b) Radioterapia

La radioterapia se utiliza para el tratamiento de la enfermedad local o regional cuando la cirugía no puede extirpar completamente el cáncer o cuando alteraría excesivamente las estructuras o las funciones normales.

En el tratamiento de algunos tumores, la radioterapia es tan eficaz como la cirugía para erradicar el tumor. En este caso, factores como los efectos secundarios previstos del tratamiento, la pericia y la experiencia de los oncólogos de referencia y las preferencias del paciente pueden influir en la elección del tratamiento.

c) Quimioterapia

El principal papel de la quimioterapia es tratar la enfermedad que ya no está limitada a una localización o una región anatómica y que se ha extendido de manera generalizada.

Como se mencionó los fármacos citotóxicos y citostáticos presentan un estrecho índice terapéutico que, por su acción no selectiva sobre células tumorales, condicionan la toxicidad, principalmente a nivel hematológico (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y gastrointestinal (émesis y diarrea). La importancia de registrar estos efectos adversos tiene como consecuencia fundamental el ajuste del tratamiento. En general, toxicidades grado 3 ó 4, consideradas clínicamente relevantes, conducen a algunas de las siguientes decisiones clínicas:

- Reducción de dosis en los siguientes ciclos.
- Aumento del periodo entre ciclos (retraso de tratamiento).
- Adicción de fármacos o medidas para tratar y/o prevenir dichos efectos.
- Aumentar la intensidad del seguimiento del paciente con efectos adversos.

Los tratamientos antineoplásicos son generadores de efectos adversos con consecuencias graves (23% de invalideces permanentes), siendo la mitad de los mismos prevenibles. Esta situación representa una oportunidad de mejora en el cuidado que recibe el paciente oncológico y explica el objetivo común, de distintos Organismos públicos y diversas sociedades internacionales, para incrementar la seguridad en la

utilización de los esquemas antineoplásicos y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente oncológico.

La quimioterapia antineoplásica tiene características que la hacen de manejo especial:

- Se manejan fármacos de estrecho margen terapéutico.
- Las dosis son variables, dependiendo de la indicación, vía y sistema de administración.
- Los esquemas son complejos, por incluir combinación de antineoplásicos.
- La individualización de dosis y del número de ciclos es una variable determinada por el paciente y su situación.
- Los riesgos de errores de medicación se caracterizan por ser de gravedad potencialmente alta.
- Las respuestas adversas son desproporcionadas en relación a cualquier otra familia de fármacos.
- Alto costo de los tratamientos. ¹⁵

2.3.2 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ¹⁴

Existen muchos esquemas para el tratamiento de los múltiples cánceres. A continuación detallamos los esquemas utilizados en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Los medicamentos usados en las quimioterapias se codificaron en función al sistema ATC¹⁶

a) ESQUEMA FOLFOX-4: Repetir cada 14 días, por 12 ciclos

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01XA03 (Oxaliplatino)	85 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido, en perfusión de 2h. Se administra en "Y" con folinato de calcio
V03AF03 (Folinato de calcio)	200 mg/m ² /día	Día 1 y 2	IV diluido, en perfusión de 2h. El día 1 se administra en "Y" simultáneamente con oxaliplatino
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	400 mg/m ² /día	Día 1 y 2	IV en bolo, después del folinato de calcio
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	600 mg/m ² /día	Día 1 y 2	Después del bolo. Infusión continua por 22h.

Figura 8

b) ESQUEMA FOLFOX-6: Repetir cada 14 días, según criterio del médico hasta progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad.

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01XA03 (Oxaliplatino)	85 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido, en perfusión de 2h. Se administra en "Y" con folinato de calcio
V03AF03 (Folinato de calcio)	200 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido, en perfusión de 2h. El día 1 se administra en "Y" simultáneamente con oxaliplatino
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	400 mg/m ² /día	Día 1	IV en bolo, después del folinato de calcio
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	2400 - 3000 mg/m ² /día	Día 1	Después del bolo. Infusión continua por 22h.

Figura 9

c) ESQUEMA FOLFIRI: Repetir cada 14 días, por 12 ciclos

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01XX19 (Irinotecan)	180 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido, en perfusión de 90 min. Se administra en "Y" con folinato de calcio
V03AF03 (Folinato de calcio)	200 - 400 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido, en perfusión de 2h. El día 1 se administra en "Y" simultáneamente con irinotecan
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	400 mg/m ² /día	Día 1	IV en bolo, después del folinato de calcio
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	2400 - 3000 mg/m ² /día	Día 1	Después del bolo. Infusión continua por 46h.

Figura 10

d) ESQUEMA DCF: Repetir cada 21 días, según criterio del médico hasta progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad.

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01CD02 (Docetaxel)	75 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
L01XA01 (Cisplatino)	75 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	750 mg/m ² /día	Día 1 - 5	Infusión continua

Figura 11

e) ESQUEMA DOF: Repetir cada 14 días, según criterio del médico hasta progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad.

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01CD02 (Docetaxel)	50 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
L01XA03 (Oxaliplatino)	85 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	2400 mg/m ² /día	Día 1	Infusión continua por 46h

Figura 12

f) ESQUEMA ECF: Según criterio del médico hasta progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad.

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01DB03 (Epirrubicina)	50 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
L01XA01 (Cisplatino)	60 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
Repetir el ciclo cada 21 días			
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	200 mg/m ² /día	Hasta 6 meses	Infusión continua lenta

Figura 13

g) ESQUEMA EOF: Repetir cada 21 días, por 8 ciclos

Medicamento	Dosis	Días	Administración
L01DB03 (Epirrubicina)	50 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
L01XA03 (Oxaliplatino)	130 mg/m ² /día	Día 1	IV diluido
Repetir el ciclo cada 21 días			
L01BC02 (5 - Fluoruracilo)	200 mg/m ² /día	Hasta 6 meses	Infusión continua lenta

Figura 14

2.4 FARMACOVIGILANCIA ¹⁷

La OMS la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.

Sus objetivos son:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).

- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

Es importante definir aquí el término reacción adversa a medicamentos: según la OMS, es la *“reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”*.

La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados, o reacción adversa a los medicamentos, producidos principal, aunque no exclusivamente, por los fármacos, ya que las incumbencias de esta disciplina se han extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. Le atañe también el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos subestándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas como tales; las evaluaciones de mortalidad relacionadas con los medicamentos; el abuso y el uso incorrecto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas.

Los distintos tipos de profesionales sanitarios: médicos, farmacéuticos, enfermeros, odontólogos, entre otros pueden y deben notificar las reacciones adversas a los medicamentos. Se han identificado distintos factores que influyen en un profesional sanitario a la hora de notificar. En primer lugar el hecho que un determinado trastorno sea causado por un medicamento no es algo evidente y en ocasiones su detección o sospecha entraña gran dificultad. En segundo lugar existe el problema del desconocimiento del programa de notificación espontánea, o de la obligación e importancia de notificar. Por otra parte la falta de tiempo, un cierto recelo a la hora de rellenar la tarjeta amarilla y las facilidades o impedimentos a la hora de acceder al programa de notificación se

suman a esta lista de elementos que favorecen o dificultan la comunicación de reacciones adversas a fármacos.¹⁸

Para desarrollar actividades de farmacovigilancia se emplean diversos métodos:

- Un sistema de notificaciones espontáneas basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas, por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Es la metodología utilizada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- Procedimientos de farmacovigilancia intensiva, basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población. Estos métodos se dividen en dos grandes grupos:
 - sistemas centrados en el medicamento;
 - sistemas centrados en el paciente.
- Estudios epidemiológicos, cuya finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y su empleo. Pueden ser:
 - estudios de cohorte;
 - estudios de casos y control.

El más difundido de los métodos de farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea, también conocido como “sistema de la tarjeta amarilla”. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar una alerta o “señal” sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de nuestra región. El éxito o fracaso de

cualquier actividad de farmacovigilancia depende de la notificación de sospechas de reacciones adversas.

Generalidades del sistema de notificación

El objetivo más importante de la farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos relacionados con los medicamentos. La observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar alertas (o señales) o hipótesis de causalidad, y también para diseñar estudios específicos de farmacovigilancia activa que permitirán conocer el perfil de seguridad de los medicamentos utilizados por la población general y de los destinados a subpoblaciones específicas.

Aprender de la experiencia es propósito fundamental de todo sistema de notificación. La notificación por sí misma no mejora la seguridad; es la respuesta a las notificaciones la que producirá cambios positivos. Lo importante es que un sistema de farmacovigilancia produzca una respuesta útil que el destinatario perciba, y que no solo justifique los recursos gastados en notificar, sino que motive a las personas y a las instituciones que deben notificar. Estos procedimientos promueven distintas formas de aprendizaje y de mejoramiento de la seguridad, al generar alertas, difundir experiencias, analizar tendencias de riesgo y perfeccionar el funcionamiento de los sistemas

Ahora bien los sistemas de registro y notificación son solo una parte de la “cultura de seguridad”, donde se entienden los eventos adversos como una oportunidad para aprender y mejorar más que como fallos que deben ser escondidos. En el sistema sanitario, la creación e implantación de estos sistemas todavía no está sistematizada, sin embargo, ha sido una prioridad en otras industrias donde el riesgo de accidentes y de eventos adversos es elevado.¹⁹

Se estima que aproximadamente el 95% de todos los eventos adversos no se documentan, es decir quedan ocultos. Nos encontramos ante la punta del iceberg. La notificación depende no sólo de la conciencia del error sino también

de la buena voluntad para documentarlo y, sobre todo, del clima de la organización y de la confianza que hayan transmitido los líderes de la organización para entender la notificación como una oportunidad para mejorar la seguridad y no como un mecanismo para la culpabilización o la punición.

Las principales barreras identificadas para la notificación son las siguientes:

- La falta de conciencia de que un error ha ocurrido.
- La falta de conciencia de qué se debe documentar y porqué.
- La percepción de que el paciente es indemne al error.
- Miedo a las acciones disciplinarias o denuncias.
- La falta de familiaridad con los mecanismos de notificación.
- Pérdida de autoestima.
- Los profesionales sienten que están demasiado ocupados para documentar.
- La falta de “feedback” cuando se produce un registro.¹⁹

En el estudio para la notificación de reacciones adversas en oncología nos basaremos en la detección de eventos adversos en base al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0* (CTCAE).²⁰

2.4.1 BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA¹⁷

Una farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se funda en la recolección de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir, la notificación de casos.

Objetivos:

Las buenas prácticas de farmacovigilancia están destinadas a garantizar:

- La veracidad de los datos recogidos, para la correcta evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos.
- La confidencialidad de la identidad de las personas que hayan presentado o notificado reacciones adversas.
- El uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales o alertas

Para establecer un Sistema que cumpla con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia se debe conocer los siguientes conceptos: organización de sistemas nacionales - centros de farmacovigilancia, documentación, sistemas informáticos y gestión de las notificaciones.

2.4.1.1 Clarificación de definiciones en farmacovigilancia ²¹

Como se detalló anteriormente según la Organización Mundial de la Salud se define como la disciplina encargada de la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con medicamentos. Esta definición difiere de la que fuera propuesta por los mismos autores varios años atrás en la que la farmacovigilancia estaba centrada fundamentalmente en el estudio y la detección de RAM. Hoy en día es generalmente aceptado que la farmacovigilancia es una disciplina más amplia que abarca cualquier Problema Relacionado al Medicamento. Por lo tanto resulta necesario establecer la definición de RAM, PRM y otros conceptos.

Según la OMS, adopta la definición de los siguientes conceptos: ¹⁷

- a. Acontecimiento adverso o evento adverso medicamentoso (EAM):** Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se

observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal.

- b. Efecto secundario.** Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.
- c. Efecto colateral** (*véase también* Reacción adversa al medicamento). Cualquier efecto no previsto de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no sea intencionado y que no exista sobredosis evidente.
- d. Error de medicación o error médico (EM).** Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor.
- e. Problemas relacionados con medicamentos.** Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.
- f. Reacción adversa a los medicamentos (RAM).** Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en

la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere: “Efecto no deseado atribuible a la administración de...” y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese, además, que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis.

Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).

Según los conceptos definidos anteriormente podemos establecer que una RAM, también llamado efecto adverso a medicamento corresponde a una respuesta a un fármaco que es nociva en involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas”. Sin embargo existe una ligera diferencia entre el concepto de RAM y efecto adverso a medicamento. Se afirma que la primera comprende la situación desde la perspectiva del paciente que la sufre, mientras que el efecto adverso puede corresponder al mismo hecho, contemplando ahora desde el punto de vista del medicamento.

Existe otro término que con frecuencia genera confusión y es el de efecto secundario. Un efecto secundario hacer referencia a “cualquier efecto

inesperado de un producto farmacéutico que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre y que está relacionado con las propiedades farmacológicas de la molécula”.

De esta forma a diferencia de la RAM y del efecto adverso; el efecto secundario no necesariamente es dañino. Por ejemplo el aumento del calcio plasmático secundario al uso de hidroclorotiazida en una paciente post-menopáusica, hipertensa, podría considerarse un efecto secundario en relación al efecto farmacológico principal, el cual sería el efecto antihipertensivo de la molécula y que sería potencialmente benéfico en un paciente con riesgo de desarrollar osteoporosis.

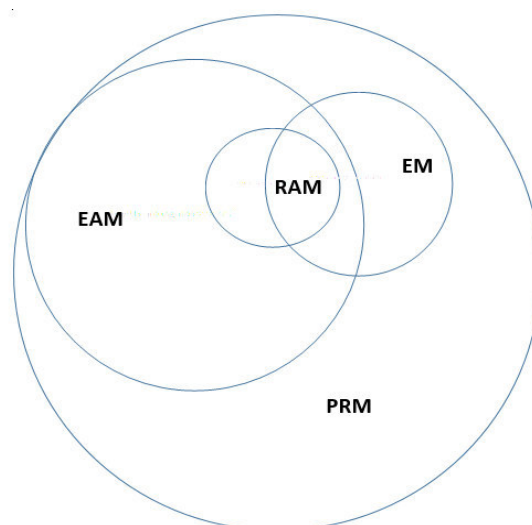
De las definiciones de RAM y efecto adverso se extrae otro punto importante aparte de la connotación desfavorable para el paciente, y es que ocurren al emplear el medicamento de la forma acostumbrada, esto es a las dosis normalmente usadas. Se diferencia esto de la intoxicación o sobredosis de un medicamento que refiere a “una dosis accidental o deliberada de un medicamento o droga callejera que está en exceso de la que es usada normalmente”.

A su vez, los PRM se entienden como: “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”. Considerando que la farmacovigilancia abarca los PRM, se entiende que esta disciplina debe abordar no solo las RAM, sino cualquier alteración en la cadena del medicamento que pudiera llevar a este desenlace. De esta forma un paciente con enfermedad coronaria que se encuentra empleando dinitrato de isosorbide y que desarrolla hipotensión secundaria al consumo de citrato de sildenafil por haberse automedicado, la farmacovigilancia no solo tendría que abordar la ocurrencia de la hipotensión y su relación con el consumo de citrato de sildenafil sino el problema de la automedicación como tal. Esto no significa que en toda RAM exista un error de medicación de por medio, ya que algunas pueden ocurrir incluso en un contexto de uso recomendado del medicamento.

Por su parte podemos entender según la definición de la OMS, que los errores de medicación (EM) se definen como: los errores al prescribir; dispensar o administrar medicaciones con el resultado de que el paciente no recibe el medicamento correcto o la dosis apropiada del medicamento indicado. El ejemplo mencionado anteriormente sobre el sildenafil representa un claro error de medicación, al tratarse del consumo de un medicamento que en ese contexto (uso concomitante de nitratos) estaba contraindicado.

Finalmente, con frecuencia se confunden las denominaciones evento (experiencia) adverso a medicamento (EAM) con RAM. La diferencia estriba en la relación de causalidad, pues mientras no se demuestre una relación causa-efecto entre el consumo de un medicamento y la ocurrencia del evento clínico, toda RAM debe considerarse un EAM. Por tal razón se afirma, que en un principio una RAM es también un EAM; sin embargo no todos los EAM pueden considerarse una RAM hasta que sea demostrada la imputabilidad. Así por ejemplo, una asociación ha sido identificada entre el consumo simultáneo de acetaminofén e ibuprofeno en niños y la ocurrencia de fascitis necrotizante. Sin embargo, hasta el momento no ha sido posible establecer una relación de causalidad entre el consumo del antiinflamatorio no esteroideo y la ocurrencia del evento.

Es importante mencionar que un EAM puede ser caracterizado como una RAM, cada vez que aparece una señal, la cual está definida como la información reportada sobre la posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo la relación desconocida o incompletamente documentada previamente”. Además se dice que usualmente se requiere más de un reporte para generar una señal, dependiendo de la seriedad del evento y la calidad de la información.



Fuente: Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander – La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia

Figura 15. La relación entre las RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos), los EAM (Eventos Adversos a Medicamentos), los EM (Errores de Medicación), y los PRM (Problema Relacionado con Medicamentos)

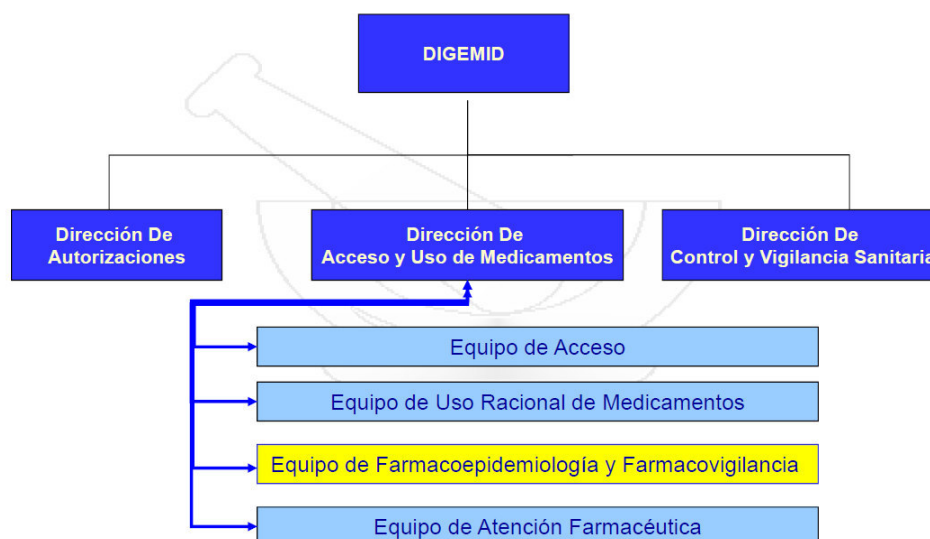
2.4.2 Farmacovigilancia en el Perú

Como se mencionó la Farmacovigilancia surge con el objetivo de investigar el comportamiento de los medicamentos en poblaciones más numerosas que las empleadas en un estudio clínico, una vez que la autoridad sanitaria aprueba su uso. Erróneamente se cree que los productos farmacéuticos que están siendo comercializados son totalmente seguros, sin embargo la historia y el avance de la ciencia y tecnología nos demuestran lo contrario, incluso con ejemplos catastróficos que impactaron al mundo como es el caso de la Talidomida.

Es en este sentido que muchos países han realizado esfuerzos para implementar su Sistema de Farmacovigilancia destinada a recoger, evaluar y comunicar los riesgos asociados al uso de productos farmacéuticos. El Perú no ha sido ajeno a esta tendencia, ya desde el año 1997 la Ley General de Salud, menciona la obligatoriedad de reportar las Reacciones Adversas de los

Medicamentos (RAM) tanto por los profesionales de la salud como por los productores y distribuidores de medicamentos, es así que en el año 1999, DIGEMID inicia la farmacovigilancia en el Perú, sensibilizando a los profesionales de la salud y empresas farmacéuticas en el reporte de las reacciones adversa, descentralizando está tarea a través de la conformación de los centros de referencia regionales e institucionales a nivel nacional, y creando alianzas con las Estrategias Sanitarias Nacionales, para mejorar el nivel de reporte en el país. Pese a este trabajo, se ha evidenciado una gran infranotificación de RAM, debido al desconocimiento de la importancia de la farmacovigilancia, a la poca cultura del reporte de RAM, y a la carencia de un marco legal que permita una acción efectiva. ¹

En el gráfico se muestra la estructura organizacional en el cual se encuentra inmerso el Sistema Nacional de Farmacovigilancia



Fuente: Dirección General de Insumos Medicamentos y Drogas

Figura 16

A continuación se detalla el marco legal que engloba al sistema de farmacovigilancia en el Perú:

Según la Ley General de Salud N° 26842 (*publicada en julio de 1997*), menciona que el Q.F. es responsable de dispensar, informar y orientar al usuario sobre la

administración, interacción, reacciones adversas y condiciones de conservación del producto farmacéutico. Además de indicar que los profesionales de salud que detecten reacciones adversas a medicamentos que revistan gravedad, están obligados a comunicarlos a la Autoridad de Salud.

En el capítulo IX de la Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y productos Sanitarios N°29459 (*publicada en noviembre del 2009*), hablan del uso racional de estos productos, del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, conducido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos y Productos Sanitarios (ANM), promoviendo la realización de los estudios de farmacoepidemiología necesarios para la evaluación de los medicamentos autorizados. Además que la obligación de reportar reacciones adversas, que es obligación del fabricante o importador, titular del registro sanitario del producto, reportar a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos y Productos Sanitarios (ANM – DIGEMID) sobre sospechas de reacciones y eventos adversos de los productos que fabrican o comercializan; asimismo esta ley reitera que es obligación de los profesionales y de los establecimientos de salud, donde desarrollan su actividad profesional, reportar a los órganos desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud, estos reportes de reacciones y eventos adversos tienen carácter confidencial.

Cabe mencionar que en el Decreto Supremo N° 016-2011-MINSA (*publicada en noviembre del 2009*), señala puntualmente quienes deben desarrollar actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión, información y prevención de los riesgos asociados a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios; y sobretodo la obligación de que toda sospecha de reacción o incidente adverso producido por estos productos debe ser notificado en los formatos autorizados y plazos establecidos conforme lo regulado en la ANM. También menciona la finalidad del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, que es vigilar y evaluar la seguridad de estos productos, y así poder adoptar medidas que permitan prevenir y reducir riesgos a la población.

Y por último el Decreto Supremo N° 013-2014-SA (*publicada en julio del 2014*), dicta las disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, en el cual se detalla, quienes lo integran además de sus objetivos, centros de Referencia Regional e Institucional, y la autoridad competente que regula sus actividades.

NOTIFICADOR	N° de reportes con sospecha de RAM	% de reportes de sospecha RAM con información completa	Error de medicación sin daño	Reportes con fallo terapéutico	Exposición en el embarazo sin daño
ABBOTT LABORATORIOS S.A	53	92.45%	1	2	1
ABBVIE SAS, SUCURSAL DEL PERU	4	100.00%	0	0	0
ABL PHARMA PERU S.A.C	12	100.00%	0	0	0
ASTRAZENECA PERU S.A	69	69.57%	0	0	0
BAYER S.A.	57	49.12%	3	0	0
BOEHRINGER INGELHEIM PERU	19	73.68%	0	0	1
BRISTOL-MYERS SQUIBB PERU S.A.	27	48.15%	0	0	0
DROGUERIA GADORPHARMA SAC	1	100.00%	1	2	1
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SP	86	76.74%	0	0	17
FARMINDUSTRIA S.A	13	100.00%	0	0	0
GENFAR PERU S.A	2	100.00%	0	0	1
GENZYME DEL PERU SAC	6	100.00%	0	0	0
GLAXOSMITHKLINE PERU S.A	209	80.38%	1	0	2
GRUNENTHAL PERUANA SA	28	100.00%	0	0	0
HERSIL S.A	3	100.00%	0	0	0
JOHNSON & JOHNSON DEL PERU	56	76.79%	0	1	1
LABORATORIO BAGO DEL PERU S.A	5	100.00%	0	0	0
LABORATORIOS ROEMMERS S.A	1	100.00%	0	0	0
MERCK PERUANA S.A.	74	55.41%	1	0	1
MERCK SHARP & DOHME	94	56.38%	2	0	1
NOVARTIS BIOSCIENSES PERU S.A	52	69.23%	0	0	0
OM PHARMA S.A	13	100.00%	0	0	2
PFIZER S.A.	704	88.64%	68	3	9
PRODUCTOS ROCHE Q.F.S.A	781	92.57%	39	5	4
QUIMICA SUIZA S.A	6	100.00%	0	0	0
SANOFI-AVENTIS DEL PERU	56	92.86%	3	0	1
SCHERING-PLOUGH DEL PERU S.A.	13	84.62%	0	0	1
TECNOFARMA PERU S.A	2	100.00%	0	0	0
TEVA PERU S.A	36	100.00%	0	0	0
TOTAL	2482				

Fuente: Base de Datos Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Figura 17. Reportes de sospecha de Reacciones Adversa a Medicamentos (RAM) emitidos por los Titulares de Registro Sanitario y del Certificado de Registro Sanitario en el año 2014

2.4.2.1 Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen es el hospital principal de la Red Asistencial Almenara que forma parte del sistema del Seguro Social de Salud – EsSalud, además es categorizado actualmente como Instituto de Salud

Especializado III-2, máximo nivel otorgado por el Ministerio de Salud a los establecimientos del país. Como parte de la Red Asistencial y órgano desconcentrado hasta finales del 2013; tenían una población adscrita de 1,491 451 asegurados que fueron atendidos en los diferentes establecimientos de salud, de los cuales el 70% representó el nivel de atención I, 22% de los establecimientos de salud eran del nivel de atención II y 9% representó al nivel de atención III. ²²

Este hospital junto al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins son los más importantes complejos hospitalarios de la seguridad social del Perú. El Hospital tiene aproximadamente 18 departamentos clínicos con múltiples servicios hospitalarios cada uno. El servicio de Oncología pertenece al Departamento de Medicina Especializada I y posee alrededor de 8 médicos oncólogos y 10 enfermeras; además de 18 camas distribuidas en ambos aleros del tercer piso (3ro B - Este y Oeste).

En EsSalud se aprobó el Sistema de Farmacovigilancia de Es Salud; en el año 2006 por la Resolución de Gerencia General N°467-GG-ESSALUD-2006.

2.4.3 REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS. ²³

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son efectos indeseables que ocurren a consecuencia de la administración de un fármaco. Las RAM provocan hoy entre 5% y 10% de los ingresos hospitalarios y son actualmente entre la cuarta y sexta causa de muerte en países desarrollados.

2.4.3.1 Factores de riesgo para la aparición de RAM

a. Edad. Las edades extremas son más sensibles a las RAM, principalmente los ancianos. Esto se debe a varios factores. Uno de los más relevantes son las variaciones farmacocinéticas que presentan los extremos de la vida:

Los pacientes pediátricos tienen un porcentaje mayor de agua corporal total y además muchos sistemas enzimáticos inmaduros. Esto puede generar concentraciones tóxicas en plasma de muchas drogas de metabolismo hepático.

Los pacientes ancianos tienen menor porcentaje de agua corporal total, lo que genera alteración en el volumen aparente de distribución de las drogas lipofílicas. Los pacientes añosos tienen muchos de los sistemas enzimáticos hepáticos de metabolismo de drogas así como también la función renal disminuidos, lo que determina una menor capacidad de metabolismo y eliminación de drogas del organismo. Además los pacientes ancianos suelen tener polimedicación y patologías crónicas de base que aumentan por si solo las chances de padecer RAM. estas son una de las explicaciones que justifican porque los pacientes ancianos son el grupo de población más vulnerable a la aparición de RAM.

b. Polimedicación. La polimedicación es un factor de riesgo importante para la aparición de RAM. Primeramente porque al consumir múltiples fármacos, aumentan de por si las probabilidades de desarrollar RAM por alguno de ellos. En segundo lugar, las drogas pueden interactuar entre ellas, siendo ésta hasta el 15% de todos los RAM. El número de drogas considerado crítico es de cinco drogas a la vez. Si el número de drogas en un mismo paciente supera las cinco, el número de RAM aumenta desproporcionadamente.

c. Situaciones comórbidas. La presencia de patologías crónicas o agudas hacen más sensible a la aparición de RAM, principalmente insuficiencia hepática o renal, que alteran la farmacocinética de las drogas en grado considerable.

d. Sexo. Las mujeres son ligeramente más propensas a padecer RAM que los hombres (entre 1,5 y 1,7 más veces que los hombres). Se cree que las diferencias hormonales y las diferencias farmacocinéticas pueden explicar estos cambios.

- e. **Variabilidad genética.** Si bien las variables genéticas pueden alterar la farmacocinética en distintos niveles (a nivel de la absorción en la variabilidad de las proteínas de resistencia múltiple a drogas –MDR-, de la distribución o eliminación en la variabilidad de transportadores de membranas –Transportadores de dipéptidos (PEPT), transportadores concentradores de nucleósidos (CNT), Transportadores de cationes orgánicos (OCT) y Transportadores de aniones orgánicos (OATP)-) las variaciones genéticas a nivel de las enzimas hepáticas encargadas del metabolismo de drogas son las más relevantes en la farmacocinética y de su influencia en la aparición de RAM.

2.4.3.2 Evaluación de una eventual Reacción Adversa Medicamentosa

En la práctica médica muchas veces nos enfrentamos con eventos adversos, como puede ser una alteración del hepatograma, deterioro de la función renal, síndrome confusional o un rash cutáneo. En estas situaciones las RAM son siempre un diagnóstico diferencial, por lo que se nos deben plantear las siguientes preguntas:

a. ¿Cuán probable es que un medicamento haya causado dicha situación clínica?

En caso de que las posibilidades de que el evento haya sido provocado por un medicamento deberíamos plantear los siguientes puntos:

b. ¿Qué tipo de RAM es?

c. ¿Es severo?, ¿es serio?

1. Ante la primera pregunta, de cuán probable es que un medicamento haya causado dicha situación clínica, se deben aplicar los denominados scores o algoritmos de causalidad. Todos ellos son herramientas que nos informarán sobre cuán posible es que el evento adverso clínico que estamos presenciando

haya sido causado por un medicamento determinado. Se han descrito al menos 20 algoritmos o scores de causalidad pero todos toman similares parámetros.

2. Ante la segunda pregunta; detallamos a continuación la clasificación de RAM más frecuentemente utilizada en la bibliografía internacional.

CLASIFICACIÓN SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON ²³

- **Tipo A.** (del inglés augmented), este tipo de reacciones incluye los derivados de acción excesiva del medicamento serían el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerados. Por ello su aparición está relacionada con dosis o concentraciones plasmáticas elevadas y son predecibles y reproducibles y en gran parte prevenibles. Este grupo representa el 70% de las RAM y son las “prevenibles” ya que son reacciones esperables de la acción de la droga. Un ejemplo es la hipoglucemia provocada por la insulina o los hipoglucemiantes orales. Suelen ser dosis dependiente, o sea que al subir la dosis se hace más marcado el evento adverso y viceversa. Son RAM con baja mortalidad pero alta morbilidad y responden a la disminución de la dosis del medicamento.
- **Tipo B.** (del inglés bizarre), se deben a causas inmunológicas y farmacogenéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis y no son predecibles ni reproducibles. Es por ello que son difícilmente prevenibles salvo que se evite su uso en las poblaciones de mayor riesgo. Son entre el 20% y 25% del total de las RAM. Algunos ejemplos son la aplasia medular por clozapina, el lupus inducido por drogas y otros. No son reacciones dosis dependiente, responden a la retirada de la droga (pero puede haber casos en que no respondan completamente, generalmente debido a que han actuado como gatillos inmunológicos) pero no a la disminución de la dosis.
- **Tipo C.** (del inglés continuous), se denomina así a las reacciones adversas de tipo crónicas. Estas suelen ser reacciones serias porque muchas veces provocan discapacidad. Ejemplo de estos son las polineuropatías que no

revierten luego de la suspensión, o la neumonitis por amiodarona que haya provocado fibrosis pulmonar.

- **Tipo D.** (del inglés delayed), se denomina de tipo D a las RAM de tipo Diferidas, esto es, que el efecto adverso aparece mucho tiempo después de haber suspendido la droga. El ejemplo más característico es la segunda leucemia por agentes alquilantes como la ciclofosfamida.
- **Tipo E.** (del inglés end of treatment), se denomina de tipo E a las RAM que aparecen como consecuencia del retiro de la medicación. Los dos ejemplos característicos son los síndromes de abstinencia y el efecto rebote (la aparición del efecto fisiológico que se estaba mitigando con las drogas) de muchas drogas como pueden ser los beta bloqueantes.

3. Con respecto a la respuesta de la pregunta 3, al mencionar severidad se habla de una clasificación objetiva y si bien hay más de una clasificación dependiendo la reacción adversa, esta puede ser leve, moderada y severa o clasificarse por número, por escalas, etc. La escala más difundida internacionalmente es la realizada por la Organización Mundial de la Salud, en la cual clasifica a todos los efectos adversos medicamentosos en cuatro grados (en el cuadro inferior se dan algunos ejemplos tomados de la clasificación de la OMS). Estas clasificaciones son muy importantes para la práctica médica y es fundamental conocer en que porcentaje una droga puede inducir hipokalemia grado 4 o deterioro de la función renal grado 4 para actuar en forma preventiva o sin demora ante la aparición de la misma.

Por otra parte, el concepto de seriedad es principalmente epidemiológico y permite evaluar el impacto que las reacciones adversas medicamentosas tienen en un sistema de salud, como camas ocupadas, discapacidad generada, años de vida perdidos, etc. Una reacción adversa medicamentosa se considera seria si:

- Provoca la muerte

- La compromete potencialmente (si bien este concepto es difuso y no esta aclarado claramente cuando un efecto adverso compromete potencialmente la vida, nosotros consideramos que es en aquellas situaciones que en caso de no intervenir el resultado final es la muerte como ejemplo la depresión respiratoria extrema por morfina)
- Genera discapacidad permanente
- Provoca hospitalización
- Prolonga la hospitalización
- Induce teratogénesis.

Según el Sistema Peruano de Farmacovigilancia clasifica la gravedad de las reacciones adversas (Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos-Resolución directoral N°813-2000-DG-DIGEMID):

GRAVEDAD

- **NO SERIO:** Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
- **SERIO:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
- **GRAVE:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

2.4.3.3 IMPORTANCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ²⁴

En estudios realizados en países desarrollados se ha estimado que hasta el 16,8% de las hospitalizaciones son debidas a reacciones adversas a medicamentos (RAM). Se dispone de pocos datos de países con escasos o medianos recursos, pero se puede suponer que la incidencia es mayor cuanto mayor sea la heterogeneidad en la calidad de los medicamentos y cuanto más deficiencias presente la atención médica y las condiciones del país. Registrar y analizar estos datos permitiría conocer qué porcentaje del gasto médico se utiliza para tratar las conservaciones de las RAM en los países en desarrollo.

Un metanálisis de 39 estudios prospectivos en hospitales, realizados durante un periodo de 32 años, dio como resultado una estimación de que unas 106.000 personas habrían fallecido en los EE.UU en el año 1994 por reacciones adversas a medicamentos, cifra que significa el 4,6% de los 2,286.000 de fallecimientos por todas las causas registrados esos años, lo que coloca a las reacciones adversas a medicamentos como entre la 4ta y 6ta causa de muerte.

Este estudio estimó una mortalidad de 0,32% para todas las RAM hospitalarias (las que motivaron el ingreso y las que ocurrieron en pacientes hospitalizados). Otros resultados fueron que las reacciones adversas graves se presentaban en el 6,7%, porcentaje que aumentaba al 15,1% si se consideraban todos los grados de severidad.

En este estudio solamente se tuvieron en cuenta reacciones adversas que ocurrían con medicamentos adecuadamente prescritos y administrados, excluyendo los errores de administración, y se excluyeron también las RAM consideradas posibles.

De acuerdo a los resultados de un estudio en dos grandes hospitales el Reino Unido y el total de ingresos hospitalarios en Inglaterra (unos 3,8 millones). Pirmohamed et al estimaron que las reacciones adversas a medicamentos causaban la muerte de 5,700 pacientes hospitalizados por RAM cada año y que, sumando los decesos de pacientes causados por RAM durante la estancia

hospitalaria (pero que no habían sido ingresados por RAM), esta cifra ascendía a 10,000 pacientes fallecidos.

Autor	País	Periodo	Mortalidad (n)	Mortalidad (%)
Lazarou et al	EE.UU.	1966-1996	--	0,13%
Pirmohamed et al	Reino Unido	11/2001-04/2002	28	2,3%
Carrasco-Garrido et al	España	2001-2006	19,734	5,64%
Wu et al	Reino Unido	1999-2008	26,399	4,7%
Van der Hooft et al	Holanda	2001	734	6,0%

Figura 18. Mortalidad en pacientes hospitalizados por reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Diversos estudios sobre ingresos o prolongación de estancias hospitalarias causadas por Reacciones Adversas a Medicamentos han demostrado que la mayoría de estos efectos son evitables (entre el 50% y el 70%) y que el sufrimiento y el gasto ocasionados podían no haberse producido eligiendo el fármaco correcto a la dosis correcta, evitando interacciones, o no utilizando fármacos.

III. METODOLOGÍA

3.1 Área de Estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, servicio de Oncología (Tercer piso Este – Oeste) entre los meses de Octubre 2013 y Marzo 2014.

3.2 Tipo de Estudio

3.2.1 Según el análisis y alcance

El estudio es descriptivo

3.2.2 Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información

El estudio es prospectivo

3.2.3 Según el periodo y secuencia

El estudio es longitudinal. En muchos casos se realizó una observación repetida de los mismos pacientes en función al total del número de esquemas programados al inicio de su tratamiento.

3.3 Muestra de Estudio

Los pacientes hospitalizados con Cáncer Gastrointestinal atendidos en el Servicio de Oncología del HNGAI entre Octubre 2013 y Marzo del 2014 fueron $N = 283$. De este total, los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión llegaron a $n = 218$.

3.4 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnósticos de Cáncer Gastrointestinal.
- Pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico parenteral y que estén hospitalizados en el Servicio de Oncología entre Octubre 2013 y Marzo del 2014.

- Pacientes que iniciaban tratamientos con el esquema de tratamiento; y que no habían presentado reacción adversa. es decir pacientes que recién se exponían al esquema de tratamiento indicado.
- Pacientes que presentaron reacciones adversas a los medicamentos usados en los esquemas de tratamiento.

3.5 Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten historia clínica incompleta.
- Pacientes que no reciban tratamiento quimioterápico parenteral.
- Pacientes que se nieguen a la solicitud de entrevista.

Finalmente la muestra con la que se trabajó fue n=166, debido a que los pacientes abandonaban el tratamiento, ya no colaboraban con las preguntas, eran derivados a otros servicios o sedes que forman parte de la red, historias clínicas incompletas entre otros factores externos.

3.6 Materiales:

- Historias clínicas.
- Hoja de exámenes de laboratorio (ver Anexo 1)
- Hoja de programación de preparados oncológicos (ver anexo 2)
- Hoja de medicamentos de dosis unitaria (Ver Anexo 3).
- Hoja de eventos adversos presentados a medicamentos de quimioterapia según CTCAE VS 4.0 ²⁵; para la entrevista al paciente, esta hoja se elaboró con los Químicos Farmacéuticos asesores en el área de mezclas oncológicas (Ver Anexo 4;5)
- Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM.(Ver anexo 6)

- Gravedad de una reacción adversa según el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos (Ver anexo 7)
- Clasificación de las RAM según Rawlins y Thompson (Ver anexo 8)

3.7 Proceso de recolección de la información:

3.7.1 Identificación de pacientes con cáncer gastrointestinal:

Se trabajó en horarios de la tarde (5pm a 7pm) para contar con la disponibilidad de los pacientes y las historias clínicas; así como toda la información del esquema de tratamiento por parte de enfermeras y médicos del servicio. Se identificó los pacientes con sus respectivas historias clínicas; que padecían de algún tipo de cáncer gastrointestinal (esófago, estómago o intestino) en ambos lados del servicio (3B Oeste – 3B Este); haciendo la consulta al médico de turno sobre que pacientes recibirían su primer curso del esquema respectivo y que pacientes regresaban para continuar con las fechas programadas de su esquema establecido anteriormente. Es decir en muchos casos se realizó el seguimiento de los mismos pacientes a lo largo del periodo de estudio, implicando una observación repetida (más de dos veces, esto en función al número de sesiones del esquema programado). Finalmente estos datos se cotejaron con el banco de datos informático del servicio; sobre pacientes internados y su diagnóstico (CIE).

3.7.2 Revisión de historias clínicas:

Se identificó las historias clínicas de los pacientes con cáncer gastrointestinal; se revisó y se procedió a registrar todos los datos relevantes e informativos del paciente que tenga relación con la administración de su esquema de tratamiento: pruebas de laboratorio (hoja de exámenes de laboratorio: Anexo 1), datos personales,

antecedentes (diabetes o hipertensión), superficie corporal, número de sesión, vía de administración, diagnóstico; dosis esquema programado (hoja de programación de preparados oncológicos: Anexo 2) y medicación complementaria (hoja de medicamentos de dosis unitaria: Ver Anexo 3).

3.7.3 Entrevista con el paciente:

Se procedió con la entrevista directa preguntando a los pacientes sobre los eventos adversos que experimentaban al recibir los esquemas de quimioterapia. Se realizó preguntas cerradas (Sí o No), en base a la hoja de eventos adversos presentados a medicamentos de quimioterapia según CTCAE VS 4.0 (ver anexo 4 y 5). En algunos casos los familiares también brindaban información sobre el tratamiento. No sólo la entrevista directa sirvió para establecer indicios de eventos adversos sino también la recolección de datos es decir se contrastó con signos, síntomas, exámenes de laboratorio, valores clínicos, kardex, consulta a médicos y enfermeras de turno; registrándose todos estos datos en la misma hoja de eventos adversos presentados a medicamentos de quimioterapia.

3.7.4 Análisis de los datos registrados:

Se llevó la hoja de eventos adversos presentados a medicamentos de quimioterapia; hacia el área de Mezclas Oncológicas. Con el apoyo de los Químicos Farmacéuticos del área y en base a las características fisiológicas y fisiopatológicas del paciente establecido por todos los datos registrados; se realizó la consulta del mecanismo de acción, farmacodinamia, farmacocinética, etc de los medicamentos del esquema; con el material bibliográfico, literatura, micromedex. Finalmente se realizó todo lo mencionado para establecer la relación efecto-causa del evento adverso con el esquema de tratamiento administrado.

3.7.5 Establecimiento de la relación de causalidad a RAM mediante el Algoritmo de Naranjo:

Se procedió a evaluar la relación de causalidad de las RAM. Esta relación se estableció utilizando el Algoritmo de Naranjo; se utilizó este algoritmo (que también es el Algoritmo utilizado por la OMS) y no el Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos (aprobado por DIGEMID); por ser más práctico y aplicativo a mi investigación; debido al tipo de tratamiento; cantidad de pacientes, etc. Se estableció por esta causalidad y por el mecanismo de los citotóxicos y citostáticos antes descrito; que el 100% de eventos adversos presentados al inicio de la evaluación; todas se consideraron como reacción adversa a medicamentos.

3.7.6 Establecimiento de la incidencia de RAM:

La incidencia de RAM fue determinada por el Algoritmo de Naranjo; esta incidencia se estableció como aparición de nuevos casos (eventos adversos que después fueron consideradas como reacción adversa) en personas que están expuestas de desarrollar una enfermedad (pacientes sometidos a esquema de quimioterapia). La incidencia se estableció de manera específica con cada esquema independiente, es decir hubo 6 grupos evaluados de manera independiente. A manera de ejemplo; si un paciente presentaba mínimo un tipo de reacción adversa hematológica al esquema "A" era registrado como incidente de RAM hematológico y se colocaba en el numerador para luego dividirla entre el total de pacientes que fueron expuestos al esquema "A". Finalmente las reacciones adversas encontradas fueron registradas y comparadas en función a la incidencia por órganos y sistemas - esquema administrado.

3.7.7 Clasificación de las RAM:

Se clasificó las RAM encontradas según su gravedad, y según la clasificación de Rawlins y Thompson. Finalmente en los días consecutivos se hacía una revisión de las historias clínicas para determinar los pacientes nuevos y la evolución de los pacientes continuadores.

3.8 Evaluación de los datos obtenidos

3.8.1 FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS

3.8.1.1 Según género:

Los pacientes se dividieron en sexo masculino y femenino para evaluar que género fue mayoritario en la población de estudio.

3.8.1.2 Según grupos etáreos:

Los pacientes se agruparon según sus edades en base al criterio de clasificación del “Modelo de Atención Integral de Salud” ²⁶ donde el Adulto intermedio estuvo entre las edades de 25-54 años; el adulto Pre-mayor estuvo entre 55-64 años y el adulto mayor entre las edades de 65 años a más.

3.8.1.3 Enfermedades Asociadas:

Durante el desarrollo de la enfermedad y la quimioterapia los pacientes presentaron otras enfermedades coexistentes, asociadas o concomitantes que en algunos casos trajeron complicaciones sobre el establecimiento de la terapia.

3.8.1.4 Tipos de cáncer gastrointestinal:

En esta clasificación los pacientes fueron agrupados en base a la ubicación del tumor maligno sobre el tubo digestivo que se extiende desde la boca hasta el ano y está formado por el esófago,

estómago, intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) e intestino grueso (colon y recto) ²⁷.

En el estudio se consideró cáncer de esófago, cáncer de estómago y cáncer de intestino (intestino delgado y grueso) debido a que todos los pacientes presentaban alguna de las tres localizaciones neoplásicas.

Se comparó la localización del tumor maligno (esófago, estómago e intestino) versus el tipo de esquema o bloque recibido por los pacientes (DCF, DOF, ECF, EOF, FOLFIRI y FOLFOX). Los esquemas consisten en ²⁸:

- DCF: Docetaxel (L01CD02) + Cisplatino (L01XA01) + 5-Fluoruracilo (L01BC02)
- DOF: Docetaxel (L01CD02) + Oxaliplatino (L01XA03) + 5-Fluoruracilo (L01BC02)
- ECF: Epirrubicina (L01DB03) + Cisplatino (L01XA01) + 5-Fluoruracilo (L01BC02)
- EOF: Epirrubicina (L01DB03) + Oxaliplatino (L01XA03) + 5-Fluoruracilo (L01BC02)
- FOLFIRI:
5-Fluoruracilo (L01BC02) + Folinato de calcio (V03AF03) + Irinotecan (L01XX19)
- FOLFOX:
5-Fluoruracilo (L01BC02) + Folinato de calcio (V03AF03) + Oxaliplatino (L01XA03)

Los medicamentos usados en los esquemas de quimioterapias se codificaron en función al sistema ATC¹⁶

Anatómico	Subgrupo terapéutico	Subgrupo terapéutico o farmacológico	Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico	Nombre del principio activo
1er NIVEL	2do NIVEL	3er NIVEL	4to NIVEL	5to NIVEL
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores L	Agentes antineoplásicos L01	Otros agentes antineoplásicos L01X	Compuestos del platino L01XA	OXALIPLATINO L01XA03
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores L	Agentes antineoplásicos L01	Antimetabolito L01B	Análogo de la pirimidina L01BC	FLUORURACILO L01BC02
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores L	Agentes antineoplásicos L01	Otros agentes antineoplásicos L01X	Otros agentes antineoplásicos L01XX	IRINOTECAN L01XX19
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores L	Agentes antineoplásicos L01	Alcaloides de plantas y otros productos naturales L01C	Taxanos L01CD	DOCETAXEL L01CD02
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores L	Agentes antineoplásicos L01	Otros agentes antineoplásicos L01X	Compuestos del platino L01XA	CISPLATINO L01XA01
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores L	Agentes antineoplásicos L01	Antibióticos citotóxicos y otras sustancias relacionadas L01D	Antraciclina y sustancias relacionadas L01DB	EPIRUBICINA L01DB03
Varios V	Todo el resto de los productos terapéuticos V03	Todo el resto de los productos terapéuticos V03A	Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos V03AF	FOLINATO DE CALCIO V03AF03

Figura 19

3.8.1.5 Según el tipo de ocupación:

Los pacientes sometidos al tratamiento con quimioterapia desempeñaban distintas labores ocupacionales, a ellos se les clasificó basándose en el nivel de competencia laboral. ²⁹

3.8.1.6 Estadía:

La estadificación describe la gravedad del cáncer que aqueja al paciente basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original (primario) y si el cáncer se ha diseminado en el cuerpo o no ³⁰.

Para esta clasificación de los pacientes se consideró la estadificación TNM en sus cinco estadios: 0; I; II; III; IV (no se consideró el Estadio 0, debido a que en servicio hospitalario no se recibió a ningún paciente en esta etapa de la enfermedad)

Se observa la distribución de pacientes en función a la localización del tumor (esófago, estómago o intestino) y el tipo de estadio clínico TNM en el que se encuentra la enfermedad. Los pacientes en estadio clínico III con ubicación intestinal fueron los más frecuentes

Otra variable de comparación con el estadio clínico fue con el Tipo de Esquema que recibieron. Es decir se clasificó a los pacientes que recibieron bloques de DCF, DOF, ECF, EOF, FOLFIRI y FOLFOX; versus el grado de intensidad o gravedad de la enfermedad neoplásica (estadio)

3.8.1.7 Radioterapia:

Se clasificó a nuestros pacientes que la recibieron; puesto que desarrollaron una sinergia de reacciones adversas junto a la quimioterapia. Se consideró tres clasificaciones relevantes: En la primera del total de la población a los pacientes que recibieron radioterapia de las que no recibieron. Además de esta clasificación general se subclasifica a los pacientes que recibieron radioterapia en comparación con los esquemas recibidos (DCF, DOF, ECF, EOF, FOLFIRI y FOLFOX). Es decir cuántos de los pacientes que recibieron algún bloque terapéutico fueron sometidos concomitantemente o no a radioterapia.

3.8.1.8 Historia del tratamiento:

Se considera tres grupos principales: pacientes que recibieron el tratamiento completo, pacientes que recibieron tratamiento con cambio de sus esquemas iniciales y pacientes que recibieron el tratamiento incompleto.

3.8.2 NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS SEGÚN CTCAE:

Un mismo paciente puede presentar varios eventos adversos para un solo órgano o sistema, es decir puede presentar varios eventos adversos nefrológicos (frecuencia urinaria, urgencia urinaria, etc); hepáticos (alteración de ALT, FA, AST, etc); hematológicos (leucopenia, anemia, etc); neurológicos (parestesia, disestesia, cefalea, etc); gastrointestinales (nauseas, vómitos diarrea, etc); cutáneos (alopecia, prurito, etc); respiratorios (tos, congestión, etc) y cardiovasculares (flebitis, palpitación, etc). Finalmente se clasificaron por órganos y sistemas; y porcentualmente en función al CTCAE vs 4.0 (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos); en 5 grados.; según la intensidad del evento adverso.

Se analizó el número de eventos adversos de cada esquema (DCF, DOF, ECF, EOF, FOLFIRI y FOLFOX) de manera independiente.

3.8.3 CAUSALIDAD E INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS:

3.8.3.1 Causalidad de reacciones adversas según el Algoritmo de Naranjo (ver anexo 6):

Como se mencionó para establecer la causalidad de los eventos adversos encontrados se utilizó el “Algoritmo de Naranjo; el cual por medio de 10 preguntas permitió clasificar los eventos adversos en base a una puntuación, agrupándolas en reacciones definidas, probables, posibles y dudosas.

3.8.3.2 Incidencia de reacciones adversas:

La incidencia se define como el número de nuevos casos que se producen durante un periodo especificado en una población en riesgo de sufrir la enfermedad o evento ³¹. Se trabajó la incidencia de RAMs (aparición de reacciones adversas) de manera

independiente a cada esquema (DCF, DOF, ECF, EOF, FOLFIRI y FOLFOX); determinados en función a su causalidad por el Algoritmo de Naranjo. Puesto que cada bloque tiene condiciones distintas de aplicación y por ende de respuesta; de la población total de pacientes trabajamos con subpoblaciones independientes. De cada unidad de análisis (paciente) se determina incidencia si manifiestan tan sólo una o más de una reacción adversa de tipos nefrológicas, hepáticas, hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, cutáneas, respiratorias y cardíacas (ver anexo 9).

3.8.4 CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN GRAVEDAD

Según la gravedad sobre el paciente en se clasificó las reacciones adversas en “No serias”, “Serias” y “Graves”. Se clasificó nominal y porcentualmente las reacciones nefrológicas, hepáticas, hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, cutáneas, respiratorias y cardiovasculares según los gráficos. (ver anexo 7)

3.8.5 CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN RAWLINS –THOMPSON

Las reacciones adversas se agruparon según la clasificación de Rawlins y Thompson en reacciones adversas tipo A, B, C, D o E. Se analizó el número de reacciones adversas de cada esquema (DCF, DOF, ECF, EOF, FOLFIRI y FOLFOX) de manera independiente. (ver anexo 8)

3.9 Análisis Estadístico

Se realizó un análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 22. Para la obtención de los resultados se empleó las herramientas de análisis descriptivo. Para la elaboración de los cuadros y/o gráficos estadísticos se trabajó con el programa Excel 2013.

IV. RESULTADOS

4.1 SEGÚN GÉNERO

El 46,4% (n=77) fue del sexo femenino y el 53,6% (n=89) del sexo masculino.

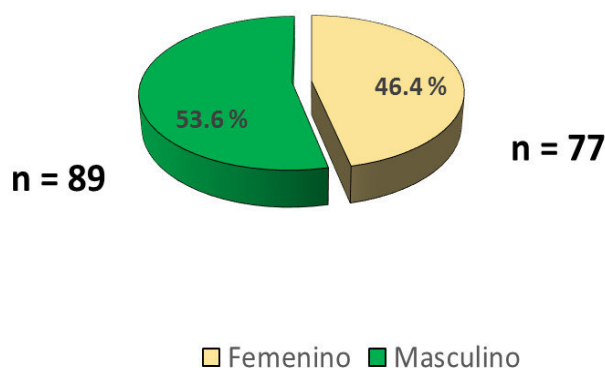


Figura 20. Distribución de pacientes según sexo

4.2 SEGÚN GRUPO ETÁREOS

La media de la edad fue $59,7 \pm 10,9$ años, la moda fue de 67 años, las edades estuvieron entre los 35 a 80 años.

El promedio de la edad en mujeres fue $57,7 \pm 10,7$ años y las edades estuvieron entre los 35 a 78 años con una moda de 67 años. En varones fue $61,5 \pm 10,8$ años y las edades estuvieron entre los 39 a 80 años con una moda de 73 años.

Se agruparon en función al “Modelo de Atención Integral de Salud”: El 29,5% (n=49) estuvo entre los 25-54 años (Adulto intermedio), el 33,7% (n=56) entre los 55-64 años (Adulto Pre-mayor) y el 36,7% (n=61) entre los 65 años a más (Adulto mayor).

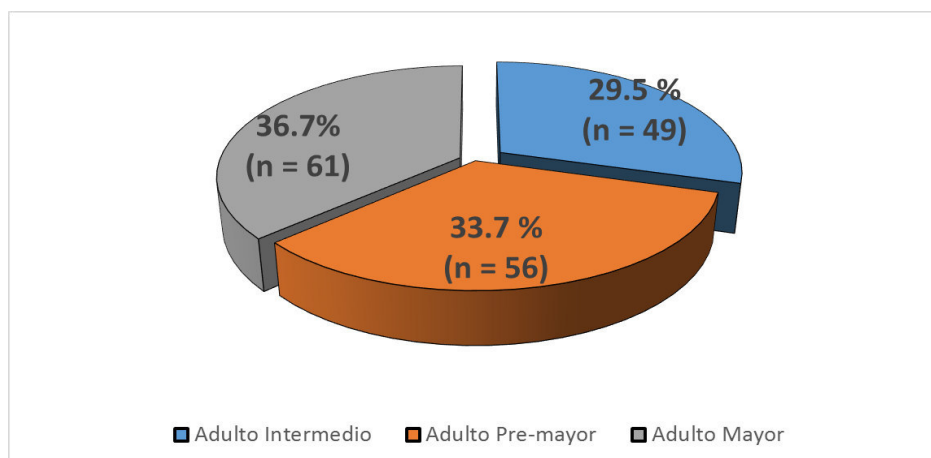


Figura 21. Distribución de pacientes según grupos etáreos

Grupo etareo según el MAIS	SEXO			
	Masculino		Femenino	
	Nº	%	Nº	%
Adulto Intermedio (25 - 54 años)	21	12.7	28	16.9
Adulto Pre-mayor (55 - 64 años)	30	18.1	26	15.7
Adulto Mayor (64 años a más)	38	22.9	23	13.9
TOTAL	89	53.6	77	46.4

Figura 22. Distribución de pacientes según edad y sexo

4.3 ENFERMEDADES ASOCIADAS

La metástasis fue la enfermedad asociada más frecuente derivada del mismo proceso neoplásico: 32,1% (n = 75), la diabetes estuvo presente en un 18,4% (n = 43), la depresión y la hipertensión le siguieron como enfermedades concomitantes más frecuentes.

Enfermedad asociada	N°	%
Metástasis	75	32.1
Diabetes	43	18.4
Depresión	28	12.0
Hipertensión Arterial	21	9.0
Ansiedad	21	9.0
Dislipidemia	9	3.8
Hipoacusia	9	3.8
Insuficiencia renal	8	3.4
Artritis	7	3.0
Cardiopatía coronaria	4	1.7
Cataratas	3	1.3
Encefalopatía hepática	3	1.3
EPOC	2	0.9
Trombosis	1	0.4

Figura 23. Distribución de enfermedades asociadas

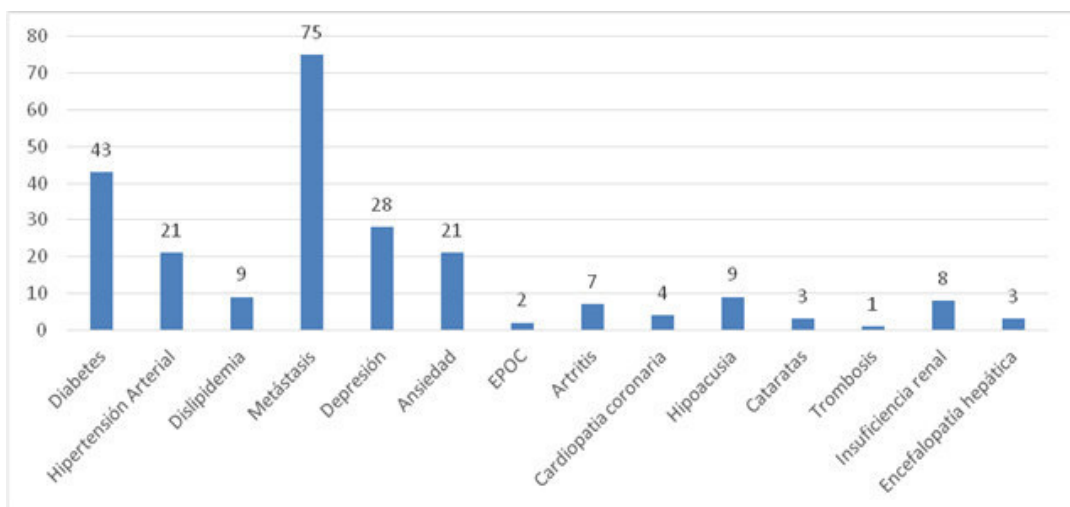


Figura 24. Distribución de enfermedades asociadas

4.4 TIPOS DE CÁNCER GASTROINTESTINAL

El 53,6% (n = 89) padecía de cáncer intestinal (intestino delgado e intestino grueso), el 42,2% (n = 70) tenía cáncer de estómago y sólo el 4,2% (n = 7) tenía cáncer de esófago.

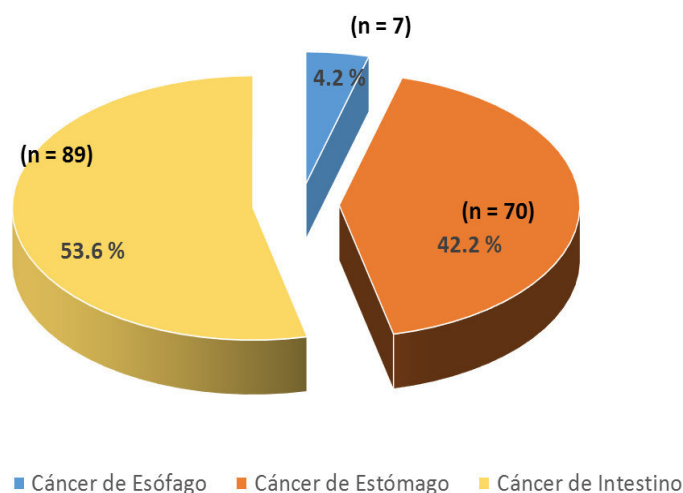


Figura 25. Distribución de pacientes según el tipo de cáncer

En el cáncer de esófago el esquema que predominó fue el EOF (n=4), en el cáncer de estómago fue el esquema DCF (n=47) y en el cáncer de intestino el esquema que tuvo más pacientes fue el FOLFOX (n=51).

Esquema	Tipo de Cáncer					
	Ca de Esófago		Ca de Estómago		Ca de Intestino	
	N°	%	N°	%	N°	%
DCF	0	0.0	47	28.3	3	1.8
DOF	1	0.6	8	4.8	2	1.2
ECF	2	1.2	0	0.0	1	0.6
EOF	4	2.4	7	4.2	3	1.8
FOLFRI	0	0.0	0	0.0	29	17.5
FOLFOX	0	0.0	8	4.8	51	30.7
TOTAL	7	4.2	70	42.2	89	53.6

Figura 26. Distribución de pacientes según: Tipo de Cáncer vs Tipo de Esquema

El esquema DCF sólo se utilizó en pacientes con cáncer de estómago e intestino; el esquema DOF se utilizó en todos los tipos de cáncer estudiados al igual que el esquema EOF. El esquema ECF sólo se aplicó a pacientes que tenían cáncer de esófago e intestino; el FOLFIRI solamente a pacientes con cáncer de intestino y el FOLFOX en cáncer de estómago e intestino.

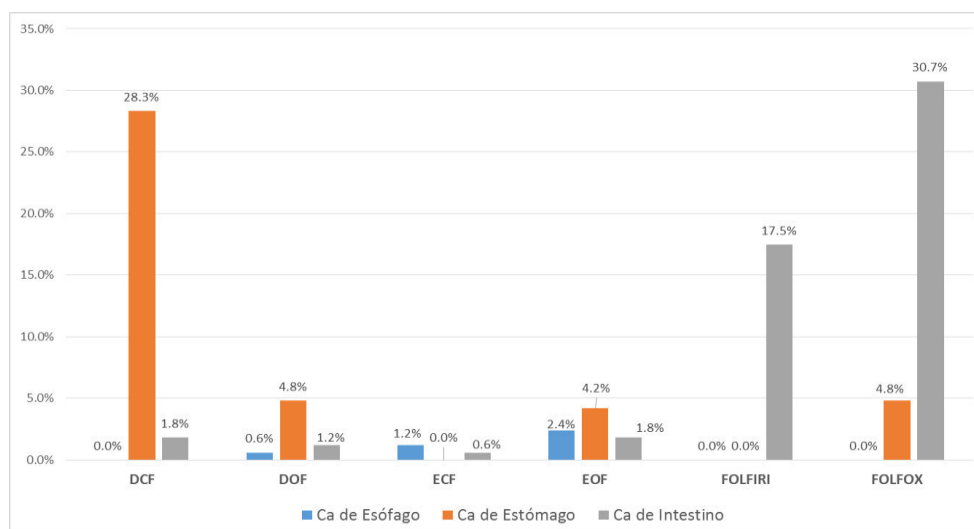


Figura 27. Distribución porcentual de pacientes según: Tipo de Cáncer vs Tipo de Esquema

C15	Neoplasia maligna de esófago	
C15.4	Neoplasia maligna de tercio medio de esófago	2
C15.5	Neoplasia maligna de tercio inferior de esófago	5
C16	Neoplasia maligna de estómago	
C16.0	Neoplasia maligna de cardias	7
C16.1	Neoplasia maligna de fondo de estómago	8
C16.2	Neoplasia maligna de cuerpo de estómago	29
C16.3	Neoplasia maligna de antro pilórico	20
C16.5	Neoplasia maligna de curvatura menor de estómago no especificada	6
C17	Neoplasia maligna de intestino delgado	
C17.1	Neoplasia maligna de yeyuno	3
C18	Neoplasia maligna de colon	
C18.2	Neoplasia maligna de colon ascendente, derecho	17
C18.4	Neoplasia maligna de colon transverso	31
C18.7	Neoplasia maligna de colon sigmoide	22
C19	Neoplasia maligna de unión rectosigmoidea	
C19		3
C20	Neoplasia maligna de recto	
C20		13

Figura 28. Distribución de pacientes según CIE-10

4.5 TIPO DE OCUPACIÓN

Se clasificó el tipo de ocupación de la muestra de estudio en función al nivel de competencia laboral encontrándose que la mayoría de los pacientes (n = 78) pertenece al grupo II: empleados, técnicos, operarios etc.

Nivel de competencia laboral	N°	%
I	57	34.3
II	78	47.0
III	21	12.7
IV	8	4.8
V	2	1.2
TOTAL	166	100.0

Figura 29. Distribución de pacientes según: Tipo de ocupación

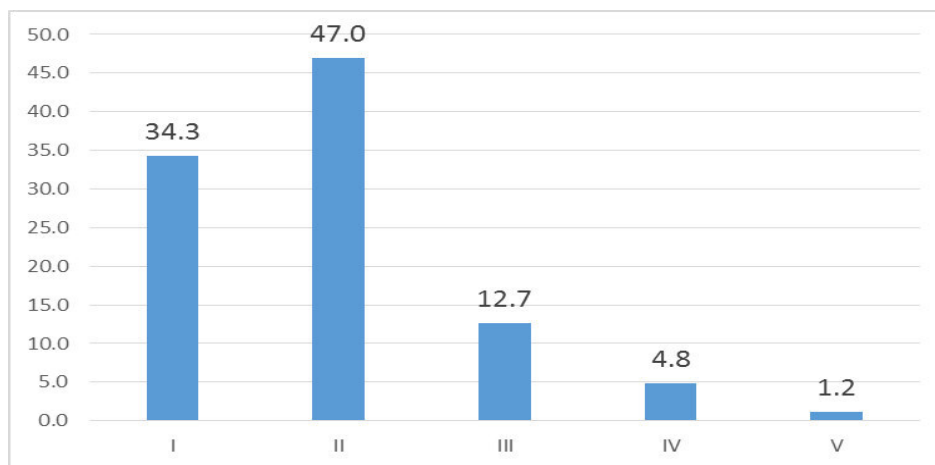


Figura 30. Distribución porcentual de pacientes según: Tipo de ocupación

4.6 ESTADIAJE

El 50,0% (n=83) de los pacientes fue diagnosticado en estadio III, seguido del estadio IV (n=52); el estadio II tuvo al 18,1% (n=30) de los pacientes y sólo el 0,6% (n=1) en estadio I.

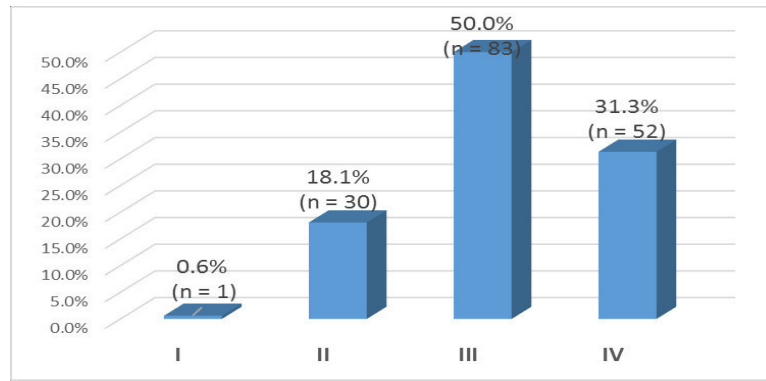


Figura 31. Distribución de pacientes según estadio clínico

Del total de pacientes en estadio III (n=83), el cáncer de intestino tuvo 47 pacientes y del total de pacientes en estadio IV (n=52), el cáncer de intestino tuvo 29 pacientes.

Tipo de Ca.	Estadio			
	I	II	III	IV
ESOFAGO	0	4	3	0
ESTOMAGO	1	13	33	23
INTESTINO	0	13	47	29
TOTAL	1	30	83	52

Figura 32. Distribución de pacientes según: Tipo de Cáncer vs estadio clínico

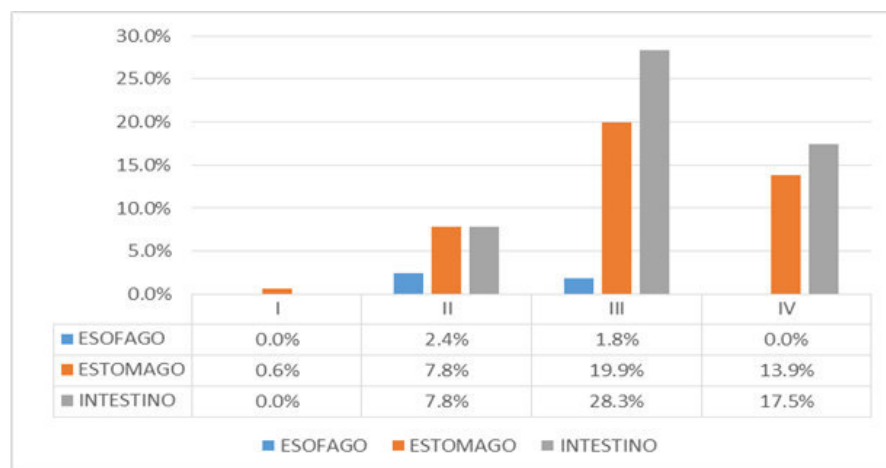


Figura 33. Distribución porcentual de pacientes según: Tipo de Cáncer vs estadio clínico

Los esquemas que más predominaron en el estadio III fue el FOLFOX (n=27), DCF (n=26) y FOLFIRI (n=16) y en el esquema IV también fue mayor el FOLFOX (n=21), FOLFIRI (n=13) y el DCF (n=12)

Tipo de Ca	Estadio			
	I	II	III	IV
DCF	1	11	26	12
DOF	0	4	3	4
ECF	0	3	0	0
EOF	0	1	11	2
FOLFIRI	0	0	16	13
FOLFOX	0	11	27	21
TOTAL	1	30	83	52

Figura 34. Distribución de pacientes según: esquema vs estadio clínico

4.7 RADIOTERAPIA

Del total de pacientes (n = 166) el 13,3% (n = 22) recibió radioterapia concomitante y el 86,7% (n=144) no lo hizo.

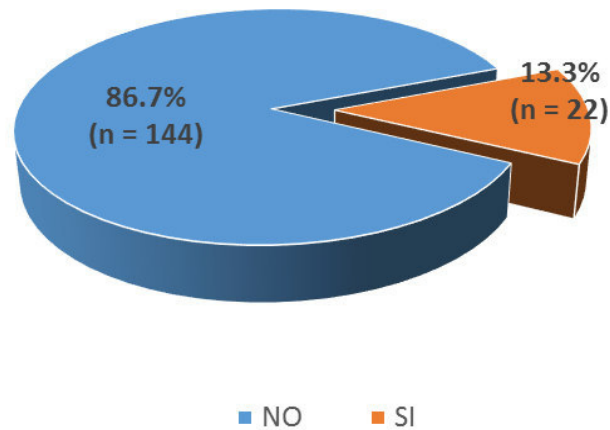


Figura 35. Distribución de pacientes que recibieron radioterapia concomitante

Del total de pacientes que recibieron radioterapia concomitante (n=22), el 10,2% (n = 17) recibió esquema FOLFOX y el 1,8% (n = 3) recibió esquema EOF

Esquema	Radioterapia	
	NO	SI
DCF	50	0
DOF	10	1
ECF	2	1
EOF	11	3
FOLFIRI	29	0
FOLFOX	42	17
TOTAL	144	22

Figura 36. Distribución de pacientes según: esquema vs radioterapia concomitante

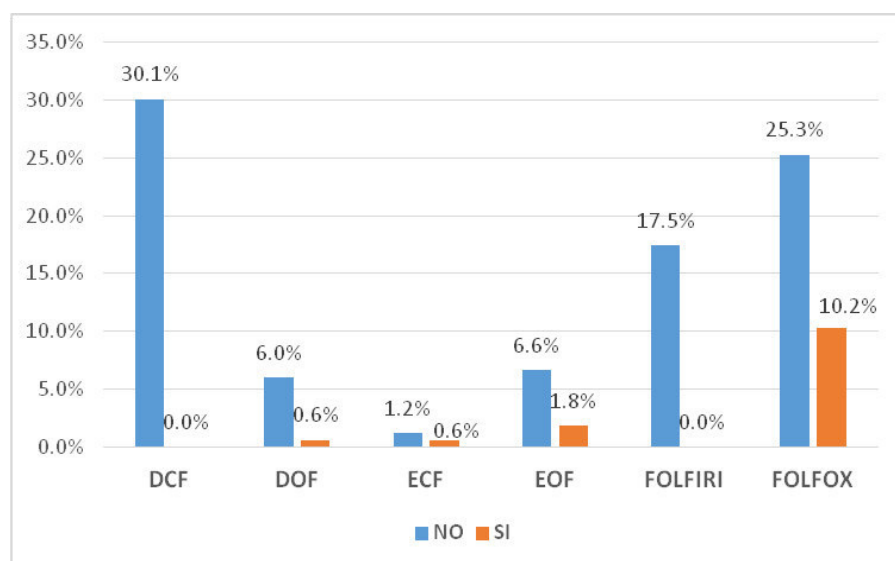


Figura 37. Distribución porcentual de pacientes según: esquema vs radioterapia concomitante

4.8 HISTORIA DEL TRATAMIENTO

En el transcurso del tratamiento, los pacientes presentaron algunas modificaciones en su esquema de tratamiento que se dieron por reducción de dosis (debido a reacciones adversas), cambio de fechas programadas (disponibilidad del hospital), cambio de esquema (cuando presentaron alta toxicidad), cambio de esquema (progresión de la enfermedad), tratamiento incompleto por muerte del paciente.

Historia del Tratamiento al total de pacientes		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	N°
Tratamiento completo	Sin alteración	98
	Con reducción de dosis	17
	Con modificación en las fechas programadas	16
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	10
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	24
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	1
TOTAL		166

Figura 38. Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con todos los esquemas

FOLFOX		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	Nº
Tratamiento completo	Sin alteración	35
	Con reducción de dosis	7
	Con modificación en las fechas programadas	5
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	5
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	7
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	0
TOTAL		59

Figura 39. Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con el esquema FOLFOX

FOLFIRI		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	Nº
Tratamiento completo	Sin alteración	16
	Con reducción de dosis	3
	Con modificación en las fechas programadas	1
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	3
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	6
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	0
TOTAL		29

Figura 40. Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con el esquema FOLFIRI

DCF		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	Nº
Tratamiento completo	Sin alteración	27
	Con reducción de dosis	6
	Con modificación en las fechas programadas	8
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	2
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	6
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	1
TOTAL		50

Figura 41 Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con el esquema DCF

DOF		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	Nº
Tratamiento completo	Sin alteración	6
	Con reducción de dosis	1
	Con modificación en las fechas programadas	1
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	0
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	3
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	0
TOTAL		11

Figura 42. Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con el esquema DOF

ECF		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	Nº
Tratamiento completo	Sin alteración	2
	Con reducción de dosis	0
	Con modificación en las fechas programadas	1
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	0
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	0
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	0
TOTAL		3

Figura 43 Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con el esquema ECF

EOF		
TIPO DE TRATAMIENTO	Descripción	Nº
Tratamiento completo	Sin alteración	12
	Con reducción de dosis	0
	Con modificación en las fechas programadas	0
Tratamiento con modificación	Cambio de esquema por toxicidad	0
	Cambio de esquema por progresión de la enfermedad	2
Tratamiento Incompleto	Por fallecimiento	0
TOTAL		14

Figura 44. Distribución de pacientes según la historia del tratamiento con el esquema EOF

4.9 TIPOS DE EVENTOS ADVERSOS SEGÚN CTCAE

FOLFOX

Se presentaron un total de 847 eventos adversos con el esquema FOLFOX, donde el 30,0% (n=254) fueron neurológicos, fue seguido por las gastrointestinales con 23,4% (n=198).

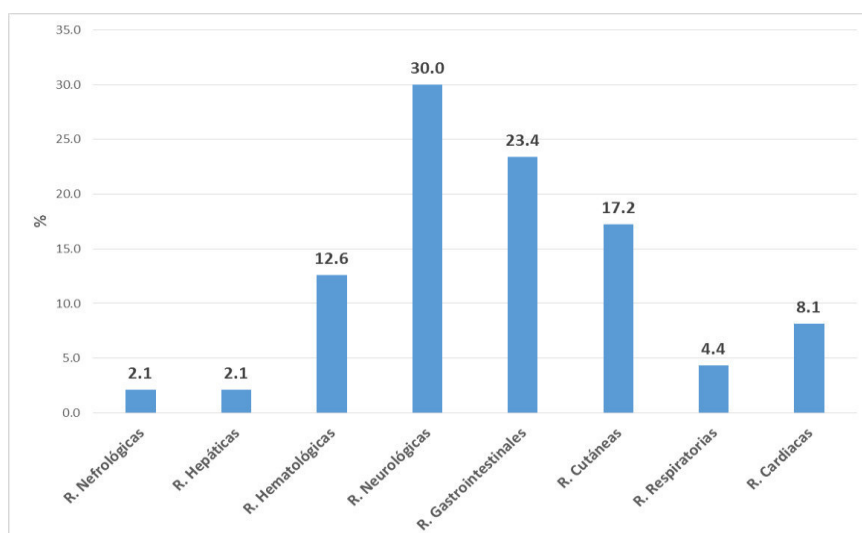


Figura 45. Número de EA por Órganos y Sistemas con el Esquema FOLFOX

Según el CTCAE el 30,0% de pacientes que presentó eventos adversos neurológicos lo hizo en: grado 1=14,4% (n=122); grado 2 =13,6% (n=115); grado 3=2,0% (n=17); los pacientes no presentaron eventos adversos grado 4 y grado 5.

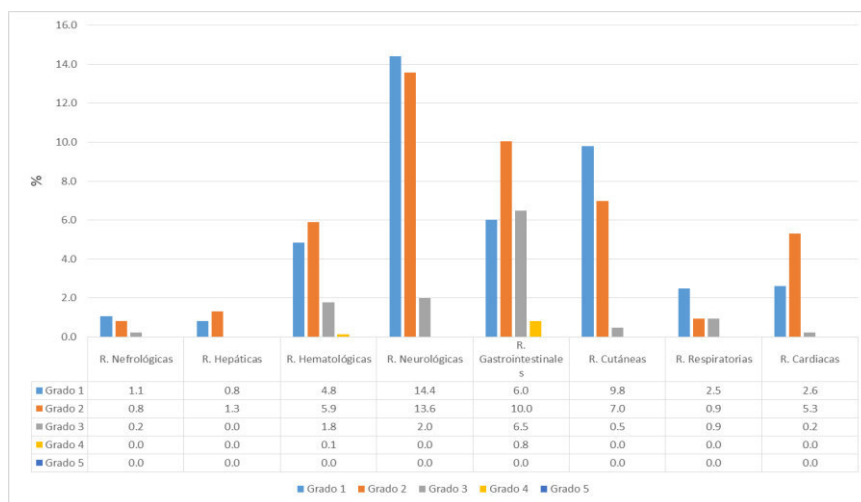


Figura 46 Número de EA por Grados CTCAE vs Órganos y Sistemas con el Esquema FOLFOX

Eventos Adversos	EA según grados-CTCAE		N° total de EA
	Grados	N° de EA	
Nefrológicas	Grado 1	9	18
	Grado 2	7	
	Grado 3	2	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hepáticas	Grado 1	7	18
	Grado 2	11	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hematológicas	Grado 1	41	107
	Grado 2	50	
	Grado 3	15	
	Grado 4	1	
	Grado 5	0	
Neurológicas	Grado 1	122	254
	Grado 2	115	
	Grado 3	17	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Gastrointestinales	Grado 1	51	198
	Grado 2	85	
	Grado 3	55	
	Grado 4	7	
	Grado 5	0	
Cutáneas	Grado 1	83	146
	Grado 2	59	
	Grado 3	4	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Respiratorias	Grado 1	21	37
	Grado 2	8	
	Grado 3	8	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cardiacas	Grado 1	22	69
	Grado 2	45	
	Grado 3	2	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	

Figura 47. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema FOLFOX

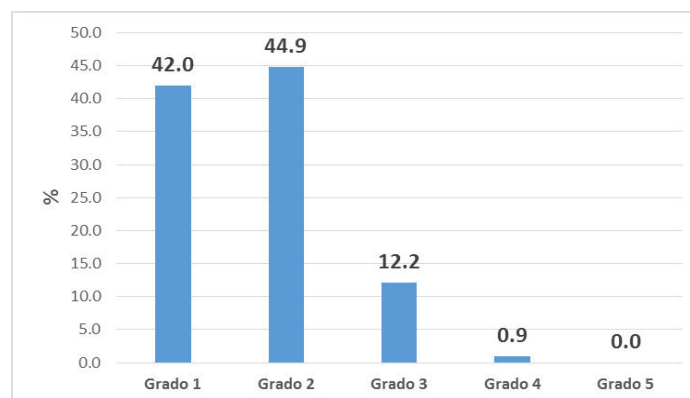


Figura 48. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema FOLFOX

FOLFIRI

Se presentaron un total de 568 eventos adversos con el esquema FOLFIRI, donde el 40,8% (n=232) fueron neurológicos, fue seguido por las gastrointestinales con 19,5% (n=111).

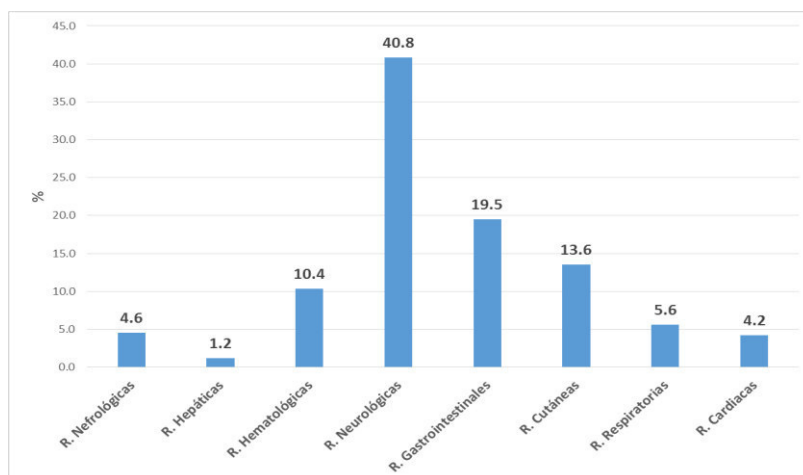


Figura 49. Número de EA por Órganos y Sistemas con el Esquema FOLFIRI

Según el CTCAE el 40,8% de pacientes que presentó eventos adversos neurológicos lo hizo en: grado 1=24,3% (n=138); grado 2 =16,2% (n=92); grado 3=0,4% (n=2); los pacientes no presentaron eventos adversos grado 4 y grado 5.

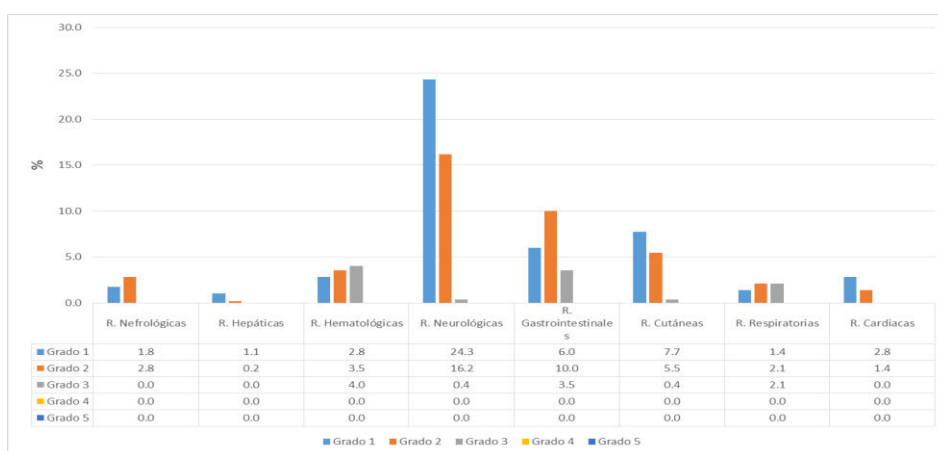


Figura 50. Número de EA por Grados CTCAE vs Órganos y Sistemas con el Esquema FOLFIRI

Eventos Adversos	EA según grados-CTCAE		N° total de EA
	Grados	N° de EA	
Nefrológicas	Grado 1	10	26
	Grado 2	16	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hepáticas	Grado 1	6	7
	Grado 2	1	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hematológicas	Grado 1	16	59
	Grado 2	20	
	Grado 3	23	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Neurológicas	Grado 1	138	232
	Grado 2	92	
	Grado 3	2	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Gastrointestinales	Grado 1	34	111
	Grado 2	57	
	Grado 3	20	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cutáneas	Grado 1	44	77
	Grado 2	31	
	Grado 3	2	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Respiratorias	Grado 1	8	32
	Grado 2	12	
	Grado 3	12	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cardíacas	Grado 1	16	24
	Grado 2	8	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	

Figura 51. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema FOLFIRI

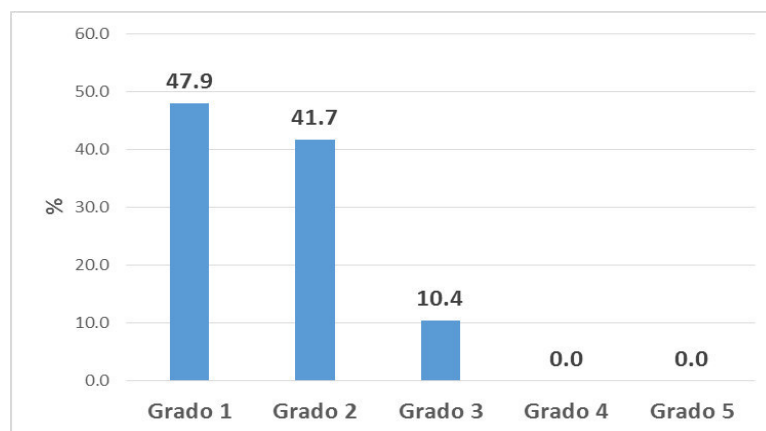


Figura 52. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema FOLFIRI

DCF

Se presentaron un total de 825 reacciones adversas con el esquema DCF, donde el 34,8% (n=287) fueron neurológicas, fue seguido por las cutáneas con 17,5% (n=144).

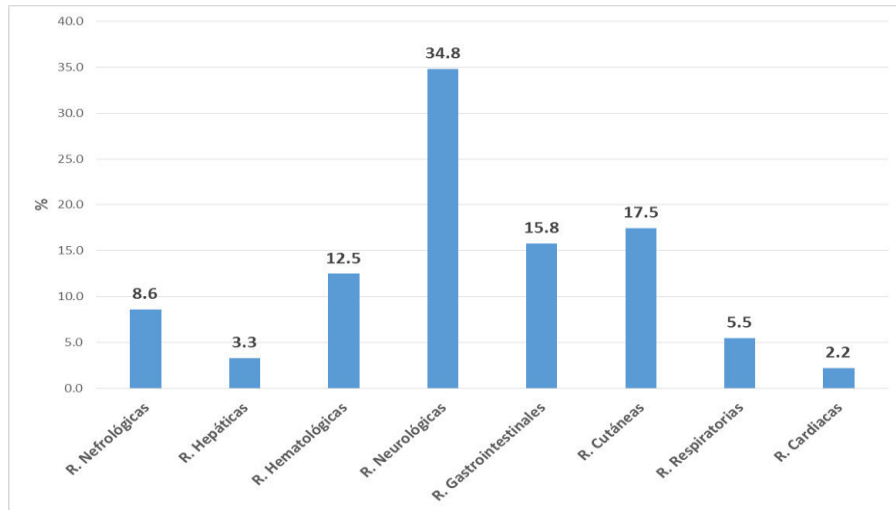


Figura 53. Número de EA por Órganos y Sistemas con el Esquema DCF

Según el CTCAE el 34,8% de pacientes que presentó evento adversos neurológicos lo hizo en: grado 1=16,4% (n=135); grado 2 =12,9% (n=105); grado 3=5,7% (n=47); los pacientes no presentaron eventos adversos grado 4 y grado 5.

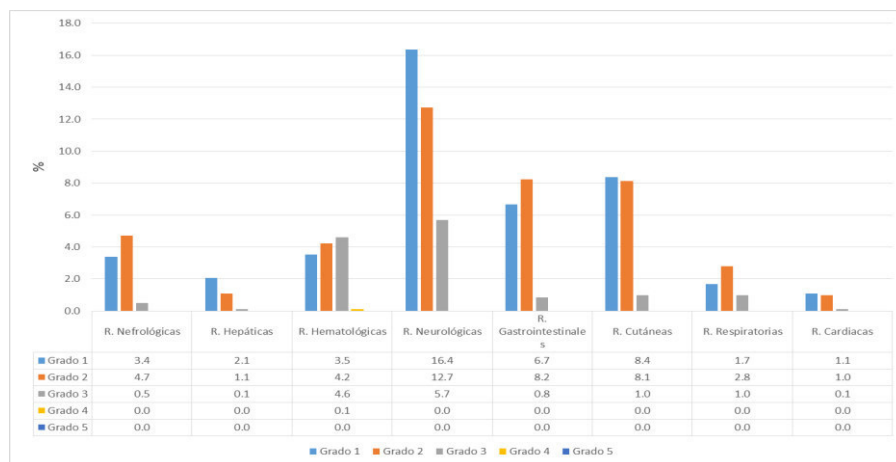


Figura 54. Número de EA por Grados CTCAE vs Órganos y Sistemas con el Esquema DCF

Eventos Adversos	EA según grados-CTCAE		N° total de EA
	Grados	N° de EA	
Nefrológicas	Grado 1	28	71
	Grado 2	39	
	Grado 3	4	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hepáticas	Grado 1	17	27
	Grado 2	9	
	Grado 3	1	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hematológicas	Grado 1	29	103
	Grado 2	35	
	Grado 3	38	
	Grado 4	1	
	Grado 5	0	
Neurológicas	Grado 1	135	287
	Grado 2	105	
	Grado 3	47	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Gastrointestinales	Grado 1	55	130
	Grado 2	68	
	Grado 3	7	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cutáneas	Grado 1	69	144
	Grado 2	67	
	Grado 3	8	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Respiratorias	Grado 1	14	45
	Grado 2	23	
	Grado 3	8	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cardiacas	Grado 1	9	18
	Grado 2	8	
	Grado 3	1	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	

Figura 55. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema DCF

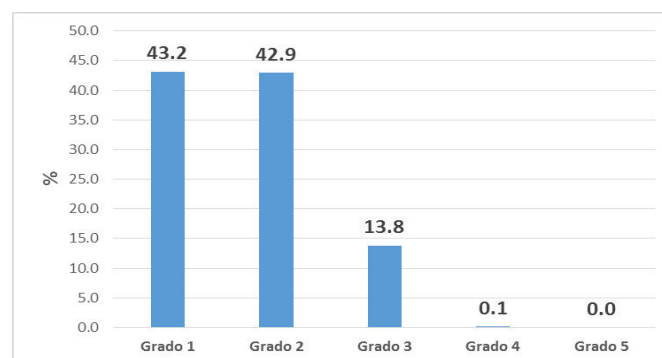


Figura 56. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema DCF

DOF

Se presentaron un total de 251 eventos adversos con el esquema DOF, donde el 40,2% (n=101) fueron neurológicos, fue seguido por los eventos cutáneos con 19,9% (n=50).

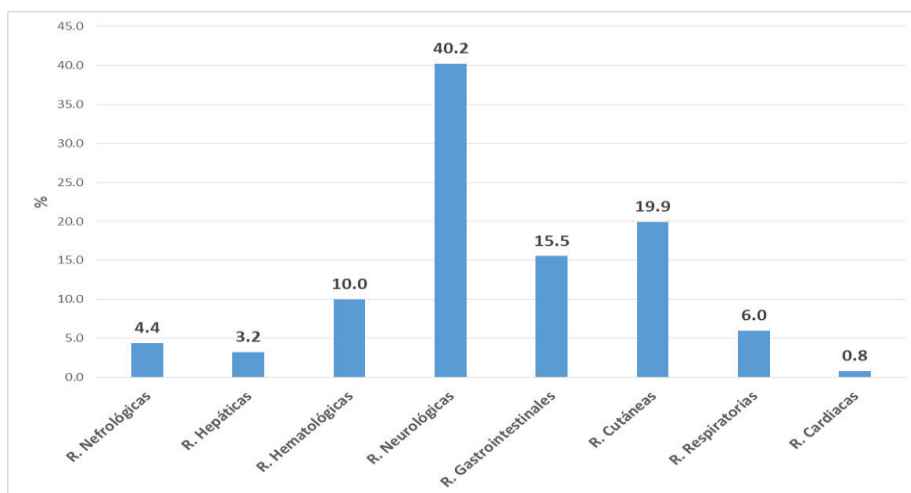


Figura 57. Número de EA por Órganos y Sistemas con el Esquema DOF

Según el CTCAE el 40,2% de pacientes que presentó eventos adversos neurológicos lo hizo en: grado 1=33,5% (n=84); grado 2 =6,8% (n=17); los pacientes no presentaron eventos adversos grado 3, grado 4 y grado 5.

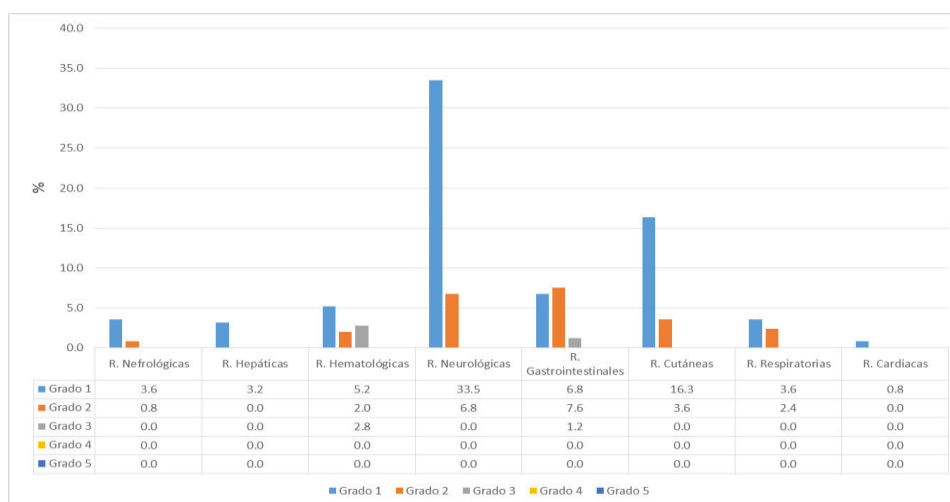


Figura 58. Número de EA por Grados CTCAE vs Órganos y Sistemas con el Esquema DOF

Eventos Adversos	EA según grados-CTCAE		N° total de EA
	Grados	N° de EA	
Nefrológicas	Grado 1	9	11
	Grado 2	2	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hepáticas	Grado 1	8	8
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hematológicas	Grado 1	13	25
	Grado 2	5	
	Grado 3	7	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Neurológicas	Grado 1	84	101
	Grado 2	17	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Gastrointestinales	Grado 1	17	39
	Grado 2	19	
	Grado 3	3	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cutáneas	Grado 1	41	50
	Grado 2	9	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Respiratorias	Grado 1	9	15
	Grado 2	6	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cardiacas	Grado 1	2	2
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	

Figura 59. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema DOF

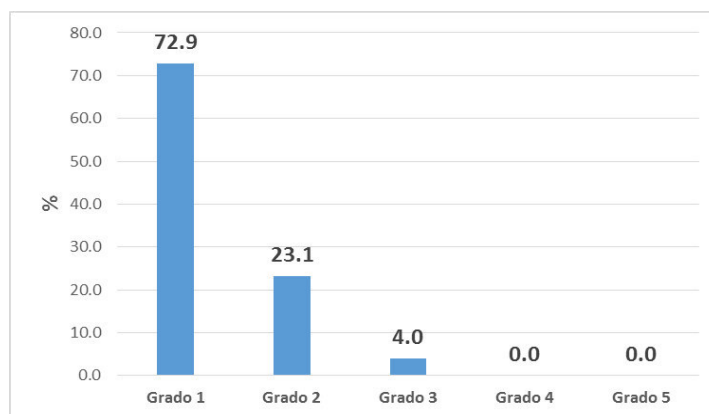


Figura 60. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema DOF

ECF

Se presentaron un total de 56 eventos adversos con el esquema ECF, donde el 30,4% (n=17) fueron neurológicos, fue seguido por las gastrointestinales con 23,2% (n=13).

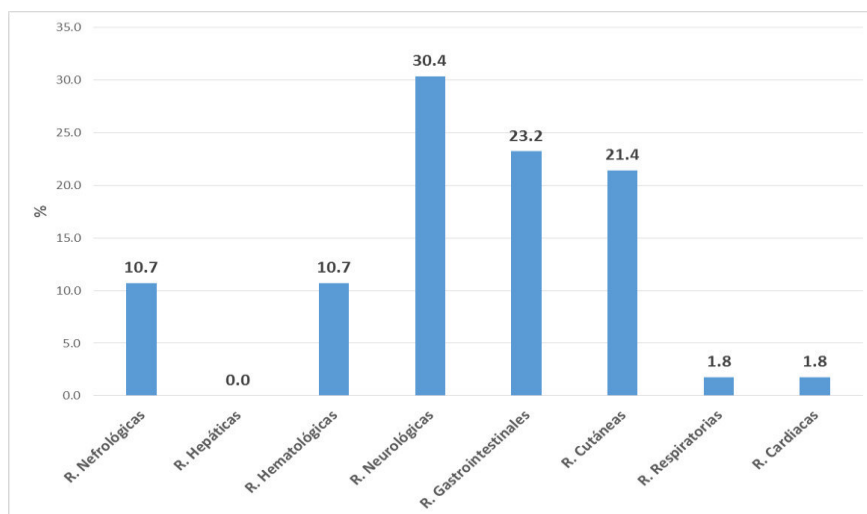


Figura 61. Número de EA por Órganos y Sistemas con el Esquema ECF

Según el CTCAE el 30,4% de pacientes que presento eventos adversos neurológicos todas los eventos adversos fueron grado 1=30,4% (n=17); los pacientes no presentaron eventos adversos grado 2, grado 3, grado 4 y grado 5.

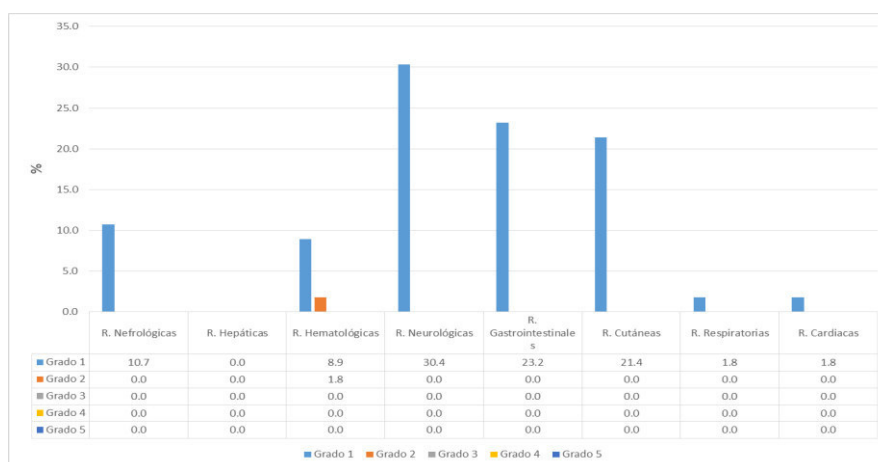


Figura 62. Número de EA por Grados CTCAE vs Órganos y Sistemas con el Esquema ECF

Eventos Adversos	EA según grados-CTCAE		N° total de EA
	Grados	N° de EA	
Nefrológicas	Grado 1	6	6
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hepáticas	Grado 1	0	0
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hematológicas	Grado 1	5	6
	Grado 2	1	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Neurológicas	Grado 1	17	17
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Gastrointestinales	Grado 1	13	13
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cutáneas	Grado 1	12	12
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Respiratorias	Grado 1	1	1
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cardiacas	Grado 1	1	1
	Grado 2	0	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	

Figura 63. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema ECF

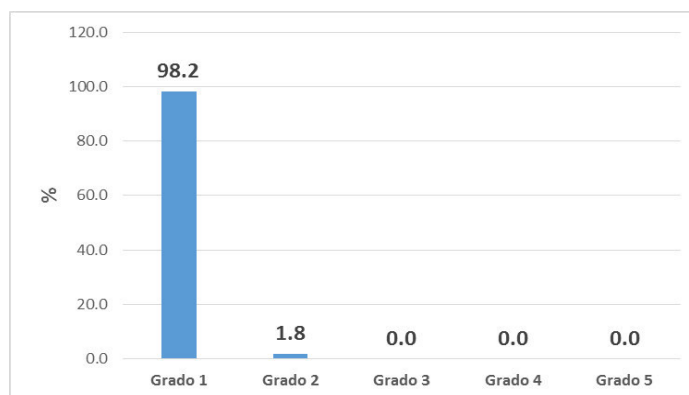


Figura 64. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema ECF

EOF

Se presentaron un total de 277 eventos adversos con el esquema EOF, donde el 38,3% (n=106) fueron neurológicos, fue seguido por las gastrointestinales con 26,4% (n=73).

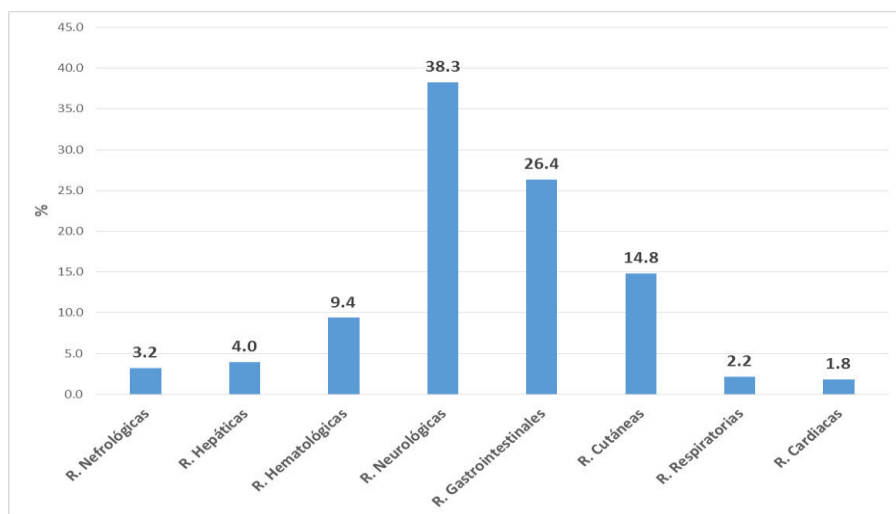


Figura 65. Número de EA por Órganos y Sistemas con el Esquema EOF

Según el CTCAE el 38,3% de pacientes que presentó eventos adversos neurológicos lo hizo en: grado 1=23,1% (n=64); grado 2 =12,6% (n=35); grado 3=2,5% (n=7); los pacientes no presentaron eventos adversos grado 4 y grado 5.

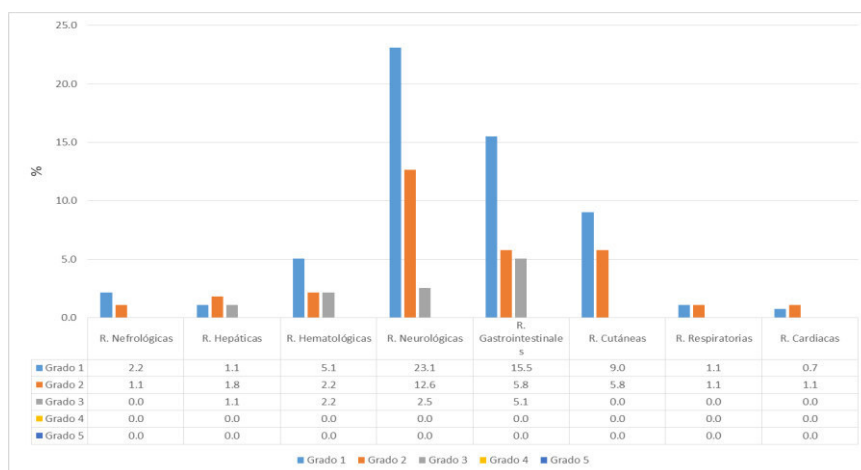


Figura 66. Número de EA por Grados CTCAE vs Órganos y Sistemas con el Esquema EOF

Eventos Adversos	EA según grados-CTCAE		N° total de EA
	Grados	N° de EA	
Nefrológicas	Grado 1	6	9
	Grado 2	3	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hepáticas	Grado 1	3	11
	Grado 2	5	
	Grado 3	3	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Hematológicas	Grado 1	14	26
	Grado 2	6	
	Grado 3	6	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Neurológicas	Grado 1	64	106
	Grado 2	35	
	Grado 3	7	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Gastrointestinales	Grado 1	43	73
	Grado 2	16	
	Grado 3	14	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cutáneas	Grado 1	25	41
	Grado 2	16	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Respiratorias	Grado 1	3	6
	Grado 2	3	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	
Cardíacas	Grado 1	2	5
	Grado 2	3	
	Grado 3	0	
	Grado 4	0	
	Grado 5	0	

Figura 67. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema EOF

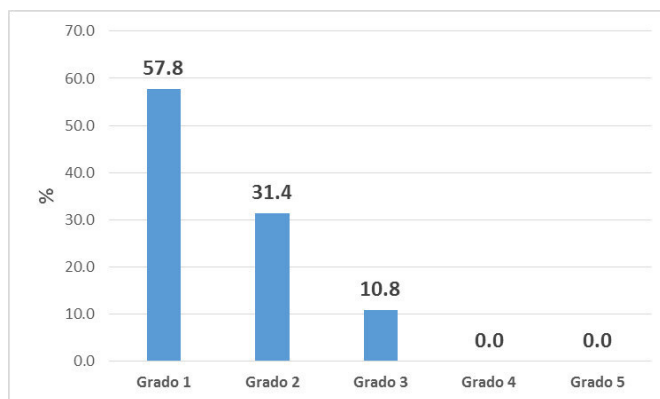


Figura 68. Distribución de EA según el CTCAE con el esquema EOF

Del total de eventos adversos presentados el 48,9% (n=1382) fue de grado 1, fue seguido por las de grado 2 con 39,6% (n=1117), grado 3 con 11,2% (n=316) y finalmente los eventos adversos de grado 4 con 0,3% (n=9); no se presentaron eventos adversos de grado 5.

Esquema	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	SUB TOTAL
FOLFOX	356	380	103	8	0	847
FOLFIRI	272	237	59	0	0	568
DCF	356	354	114	1	0	825
DOF	183	58	10	0	0	251
ECF	55	1	0	0	0	56
EOF	160	87	30	0	0	277
SUB TOTAL	1382	1117	316	9	0	2824

Figura 69. Distribución de EA totales según el CTCAE

4.10 CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN EL ALGORITMO DE NARANJO

Se clasificó los eventos adversos en relación a su causalidad según el Algoritmo de Naranjo y en función a cada esquema recibido.

	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	DUDOSA	Total
FOLFOX	206	354	188	99	847
FOLFIRI	136	244	155	33	568
DCF	211	381	160	73	825
DOF	63	91	73	24	251
ECF	22	13	14	7	56
EOF	45	114	86	32	277
TOTAL	683	1197	676	268	2824

Figura 70. Distribución de reacciones adversas según causalidad vs esquemas recibidos

	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	DUDOSA	Total
FOLFOX	24.3	41.8	22.2	11.7	100
FOLFIRI	23.9	43.0	27.3	5.8	100
DCF	25.6	46.2	19.4	8.8	100
DOF	25.1	36.3	29.1	9.6	100
ECF	39.3	23.2	25.0	12.5	100
EOF	16.2	41.2	31.0	11.6	100

Figura 71. Distribución porcentual de reacciones adversas según causalidad vs esquemas recibidos

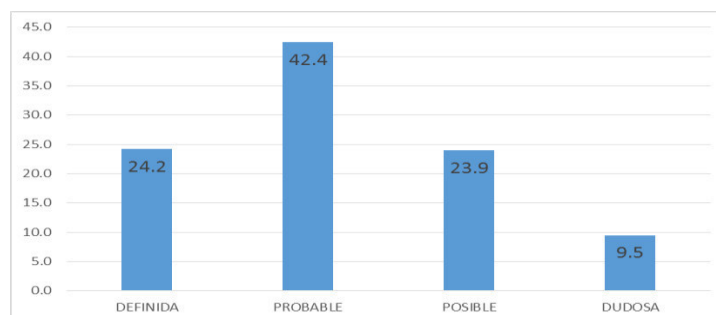


Figura 72. Distribución porcentual de reacciones adversas según causalidad de Naranjo

4.11 INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS

Del total de pacientes que recibieron el esquema FOLFOX (n=59), hubo una incidencia de reacciones adversas cutáneas 93,2% (n=55), fue seguido por las gastrointestinales 89,8% (n=53). Las que menos incidencia presentó fueron las hepáticas 8,5% (n=5).

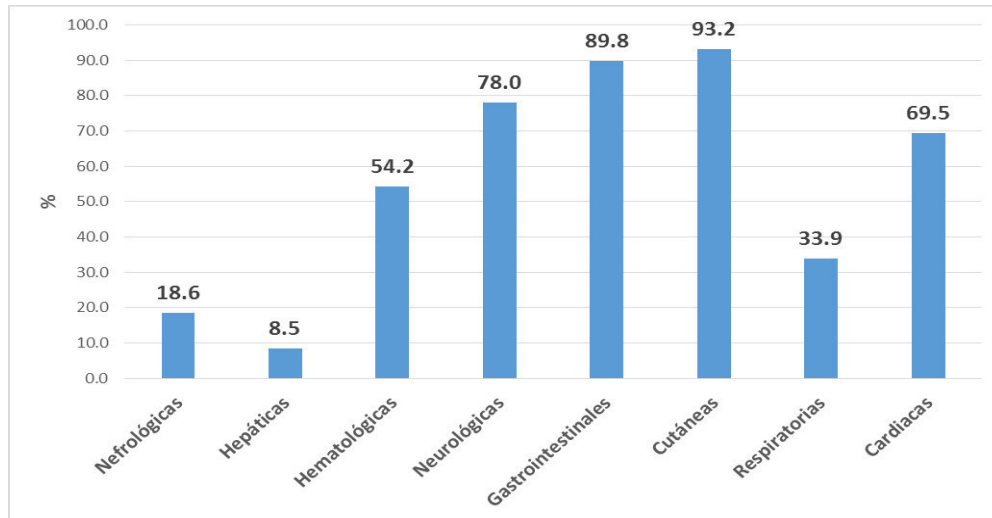


Figura 73 Incidencia de RAM por Órganos y Sistemas con el Esquema FOLFOX

Del total de pacientes que recibieron el esquema FOLFIRI (n=29), hubo una incidencia de reacciones adversas cutáneas 96,6% (n=28), igual incidencia tuvieron las gastrointestinales 96,6% (n=28). Las que menos incidencia presentó fueron las hepáticas 6,9% (n=2).

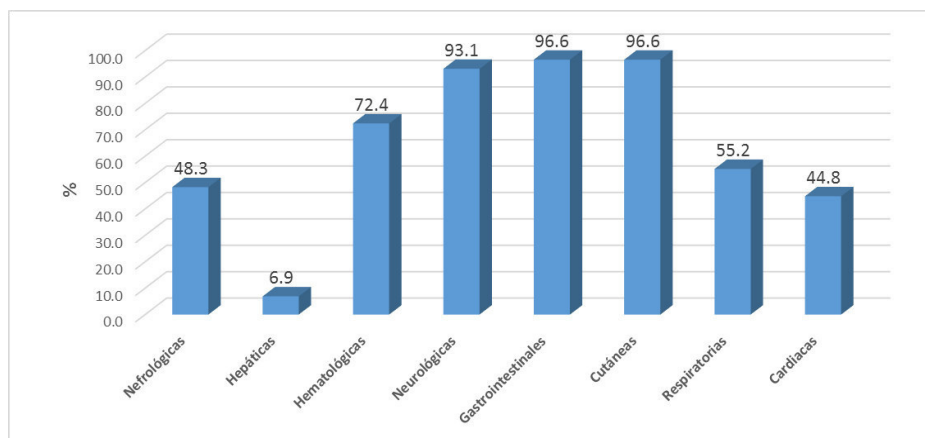


Figura 74. Incidencia de RAM por Órganos y Sistemas con el Esquema FOLFIRI

Del total de pacientes que recibieron el esquema DCF (n=50), hubo una incidencia de reacciones adversas hematológicas 84,0% (n=42), fue seguido por las cutáneas 78,0% (n=39). Las que menos incidencia presentó fueron las hepáticas 14,0% (n=7).

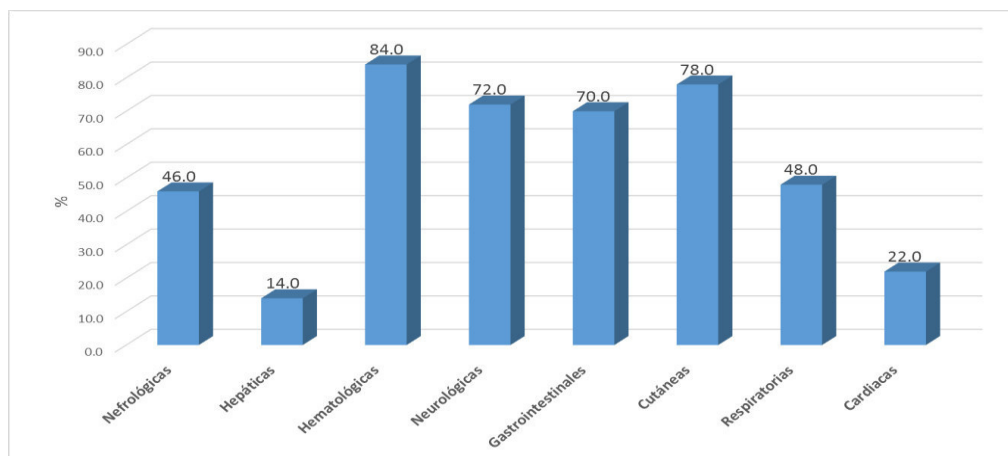


Figura 75 Incidencia de RAM por Órganos y Sistemas con el Esquema DCF

Del total de pacientes que recibieron el esquema DOF (n=11), hubo una incidencia semejante de reacciones adversas neurológicas 100,0% (n=11), gastrointestinales 100,0% (n=11) y cutáneas 100,0% (n=11). Las que menos incidencia presentó fueron las RAMs cardíacas 18,2% (n=2).

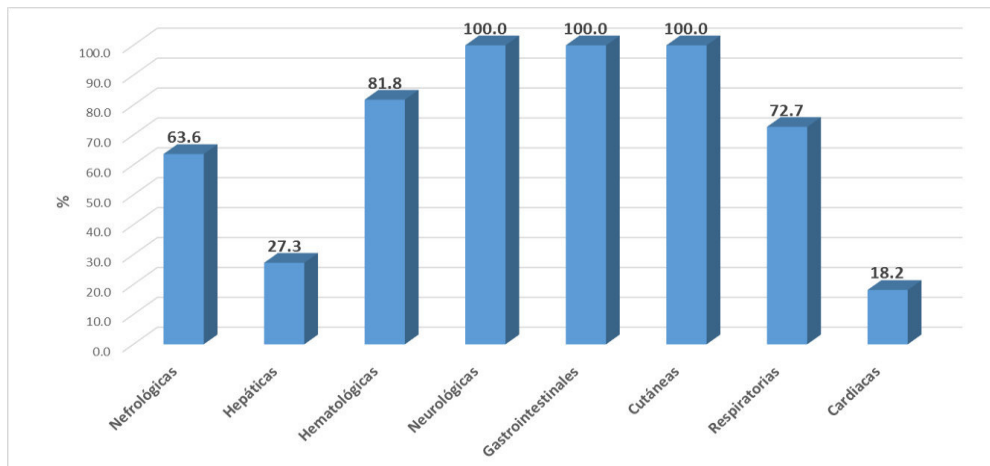


Figura 76. Incidencia de RAM por Órganos y Sistemas con el Esquema DOF

Del total de pacientes que recibieron el esquema ECF (n=3), hubo una incidencia de reacciones adversas neurológicas, gastrointestinales y cutáneas todas con el 100,0% (n=3) de incidencia; no se presentaron reacciones hepáticas.

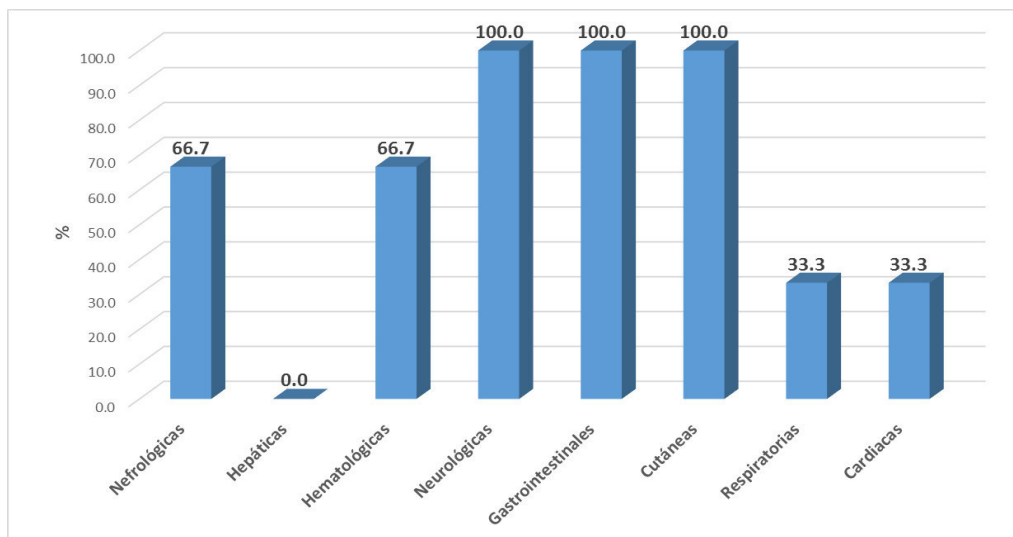


Figura 77. Incidencia de RAM por Órganos y Sistemas con el Esquema ECF

Del total de pacientes que recibieron el esquema EOF (n=14), hubo una incidencia de reacciones adversas cutáneas 100,0% (n=14), fue seguido por las neurológicas 92,9% (n=13). Las que menos incidencia presentó fueron las hepáticas 21,4% (n=3).

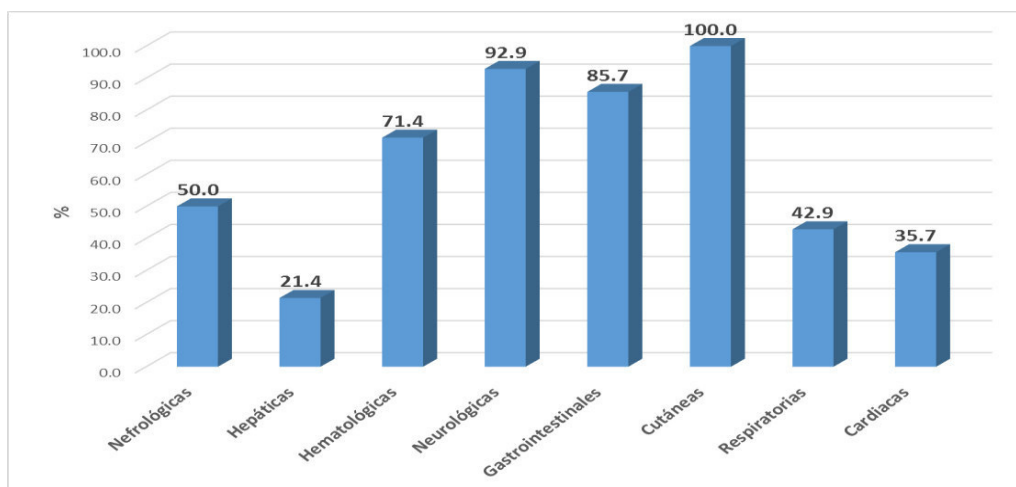


Figura 78. Incidencia de RAM por Órganos y Sistemas con el Esquema EOF

4.12 CLASIFICACIÓN DE LA RAM SEGÚN LA GRAVEDAD

El 56,9% (n=1607) de las reacciones adversas fueron No serias, el 39,2% (n=1108) fueron Serias y el 3,9% (n=109) fueron graves.

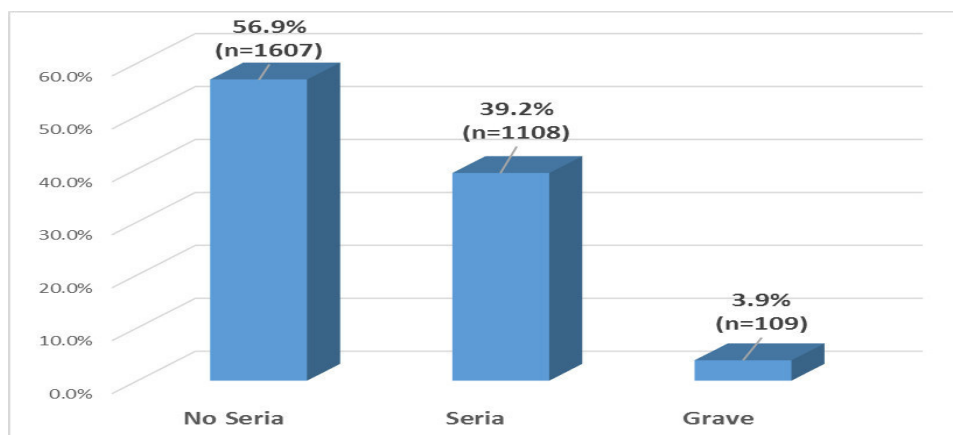


Figura 79. Distribución de RAMs según gravedad

De las reacciones adversas no serias, las reacciones neurológicas fueron las más frecuentes: 28,8% (n=813); de las RAMs serias las gastrointestinales fueron las más frecuentes 12,2% (n=345) y de las RAMs graves los eventos hematológicos tuvieron un 2,6% (n=74)

Reacciones Adversas	No Seria		Seria		Grave	
	N° de eventos	%	N° de eventos	%	N° de eventos	%
Nefrológicas	118	4.2	21	0.7	2	0.1
Hepáticas	53	1.9	15	0.5	3	0.1
Hematológicas	39	1.4	213	7.5	74	2.6
Neurológicas	813	28.8	179	6.3	5	0.2
Gastrointestinales	199	7.0	345	12.2	20	0.7
Cutáneas	291	10.3	176	6.2	3	0.1
Respiratorias	71	2.5	63	2.2	2	0.1
Cardiovasculares	23	0.8	96	3.4	0	0.0
TOTAL	1607	56.9	1108	39.2	109	3.9

Figura 80. Distribución de RAMs según gravedad

4.13 CLASIFICACIÓN DE LA RAM SEGÚN RAWLINS –THOMPSON

4.13.1 TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON

Se agrupó las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson; encontrándose que las reacciones de tipo A (augmented) aparecieron en un 82,9% de los casos además no se reportaron reacciones de tipo D y E.

	A	B	C	D	E	TOTAL
FOLFOX	727	89	31	0	0	847
FOLFIRI	453	104	11	0	0	568
DCF	685	94	46	0	0	825
DOF	209	23	19	0	0	251
ECF	44	8	4	0	0	56
EOF	223	39	15	0	0	277
TOTAL	2341	357	126	0	0	2824

Figura 81 Distribución de reacciones adversas según tipos de RAMs vs esquemas recibidos

	A	B	C	D	E	TOTAL
FOLFOX	25.7	3.2	1.1	0.0	0.0	30.0
FOLFIRI	16.0	3.7	0.4	0.0	0.0	20.1
DCF	24.3	3.3	1.6	0.0	0.0	29.2
DOF	7.4	0.8	0.7	0.0	0.0	8.9
ECF	1.6	0.3	0.1	0.0	0.0	2.0
EOF	7.9	1.4	0.5	0.0	0.0	9.8
TOTAL	82.9	12.6	4.5	0.0	0.0	100

Figura 82. Distribución porcentual de reacciones adversas según tipos de RAMs vs esquemas recibidos

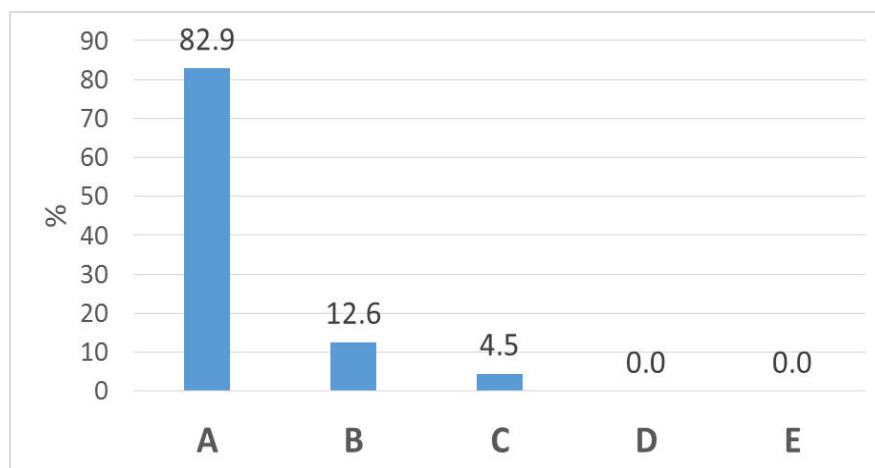


Figura 83. Distribución porcentual de reacciones adversas según tipos de RAMs – Rawlins y Thompson

De todos los pacientes (n=166), sólo 1 no desarrollo RAMs; debido a su fallecimiento no se pudieron registrar algún tipo de RAM; este paciente se consideró como terapia incompleta debido a fallecimiento (*ver tabla 7*). En 7 pacientes se desarrolló toxicidad en sólo 1 sistema; 12 pacientes tuvieron RAMs en sólo dos sistemas y el resto desarrollo RAMs en 3 o más sistemas

Sistemas que desarrollaron RAM	N°	%
No presenta RAMs	1	0.6
1 Sistema	7	4.2
2 Sistemas	12	7.2
3 o más Sistemas	146	88.0
TOTAL	166	100

Figura 84 Sistemas que desarrollaron RAMs

4.14 Según síntomas clínicos y anormalidades de laboratorio

Reacción Adversa al Medicamento		
Nefrológicas	N°	%
Frecuencia urinaria	37	1.3
Alteración de valores de creatinina	32	1.1
Dolor al orinar	26	0.9
Urgencia urinaria	24	0.8
Otros: hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia	22	0.8
Hepáticas	N°	%
Alteración de ALT	20	0.7
Alteración de fosfatasa alcalina	19	0.7
Alteración de AST	18	0.6
Alteración de bilirrubina total	14	0.5
Hematológicas	N°	%
Leucopenia	99	3.5
Anemia	88	3.1
Trombocitopenia	84	3.0
Otros: neutropenia febril, fiebre, infección	55	1.9
Neurológicos	N°	%
Parestesia	93	3.3
Dolor	86	3.0
Disestesia	82	2.9
Fatiga	76	2.7
Fotofobia	73	2.6
Cefalea	58	2.1
Mareo	54	1.9
Confusión	53	1.9
Sueño	52	1.8
Neuropatía motora periférica	47	1.7
Neuropatía sensorial periférica	42	1.5
Letargia	42	1.5
Otros: Tinnitus, nistagmo, irritabilidad, depresión, artralgia, ataxia, disgeusia, disminución de la vista, ojos llorosos, acatisia y disartria.	239	8.5
Gastrointestinales	N°	%
Nauseas	106	3.8
Vómitos	101	3.6
Diarrea	78	2.8
Mucositis oral	76	2.7
Deshidratación	65	2.3
Otros: estreñimiento, disfagia, pérdida de peso, anorexia, sequedad bucal, flatulencia, dolor abdominal	138	4.9
Cutáneas	N°	%
Alopecia	126	4.5
Moretones	76	2.7
Prurito	61	2.2
Síndrome mano-pie	27	1.0
Piel seca	29	1.0
Escalofríos	27	1.0
Reacción alérgica	27	1.0
Otros: edema facial, edema de extremidades, edema tronco, extravasación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, decoloración de la uña y pérdida de la uña	97	3.4
Respiratorias	N°	%
Tos	67	2.4
Congestión nasal	51	1.8
Otros: rinitis alérgica, neumonitis	18	0.6
Cardiovasculares	N°	%
Flebitis	35	1.2
Dolor cardíaco en el pecho	33	1.2
Palpitación	29	1.0
Otros: flushing, hipertensión, hipotensión	22	0.8
TOTAL	2824	100.0

Figura 85. Distribución de RAMs en base a los síntomas clínicos y anormalidades de laboratorio

V. DISCUSIÓN

5.1 FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS

La muestra de estudio estuvo compuesta de hombres 53,6% (n=89) y el 46,4% (n=77) fue del sexo femenino. El promedio de edad de los pacientes fue $59,7 \pm 10,9$ años; y según el Modelo de Atención Integral de Salud este promedio se ubicó dentro del grupo de Adulto pre-mayores. La edad que más se repitió en los pacientes fue 67 años (Adultos mayores según el Modelo de Atención Integral de Salud).²⁶ El 36,7% de pacientes esta agrupada como “Adulto Mayor” es decir estaban por encima de los 65 años; este dato confirma la incidencia de cáncer mundial en pacientes mayores.

Las enfermedades asociadas como metástasis, diabetes, depresión, hipertensión arterial, ansiedad, etc (ver figura23); resultan relevante, puesto que interfieren en los esquemas de tratamiento, en nuestros pacientes las que más tuvieron prevalencia fueron la metástasis, diabetes y depresión; este último punto es importante porque estos datos de depresión aunados a los datos de ansiedad; confirman que los pacientes que son diagnosticados con cáncer y que posteriormente son sometidos a tratamiento como cirugías, radioterapia y quimioterapia; desencadena una serie de factores psicológicos negativos que poco ayuda a su tratamiento de quimioterapia como lo mencionó Cortez SY et al,⁹. Es por ello que hoy en día, el equipo de salud que interviene en el tratamiento del cáncer; la participación del psicólogo es importante para complementar el tratamiento farmacológico. En la actualidad; algunos centros privados, inciden bastante en este tratamiento alternativo que puede generar un efecto placebo desde el campo de la psicooncología brindando atenciones personalizadas y que permitan elevar la calidad de vida de los pacientes.

El 53,6% (n=89) padeció de algún tipo de cáncer intestinal; el 42,2% (n=70) tuvo cáncer gástrico y sólo el 4,2% (n=7) fue diagnosticado con

cáncer de esófago. Estos datos confirman el estudio realizado por Salas F. et al.⁷ donde estableció el perfil epidemiológico de hospitalización en el servicio de Oncología del HNGAI durante el primer trimestre del año 2011; en este estudio se obtuvo que el 54% (n=186) eran internados por cáncer gastrointestinal, y que del total de ellos el 35,0% ingresó por cáncer de colon y recto seguidos de pacientes que ingresaron por cáncer de estómago (11,7%).

Los pacientes con cáncer de esófago presentaban estadíos clínicos II ó III; el esquema que más se utilizó fue el esquema ECF; este tratamiento para adenocarcinoma coincide con la guía clínica del INEN (N° 650 -2013 J/INEN)³²; estas guías no mencionan el esquema EOF, este esquema es usado en el 2,4% (n=4) de pacientes. En ese mismo sentido los pacientes que padecieron de cáncer gástrico se trataron con taxanos en los esquemas DCF y DOF. En las guías clínicas del INEN (N° 650 -2013 J/INEN)³² se utiliza sólo el esquema DCF y DCF modificado según la localización y gravedad del tumor; estas guías clínicas no consideran la terapia con el DOF. Finalmente en la quimioterapia del cáncer intestinal la muestra de estudio fueron sometidos a esquemas FOLFOX y FOLFIRI; estos esquemas son iguales al tratamiento aplicado en el hospital INEN según las guías aprobadas (N° 650 -2013 J/INEN).³²

Con respecto al estadiaje el 81,3% fueron diagnosticados con estadíos clínicos avanzados; (50,0% estadío clínico III y el 31,3% estadío IV). Estos datos confirman el estudio realizado por Salas F. et al.⁷ donde indica que la mayor proporción de pacientes ingresaron a hospitalización con estadíos clínicos avanzados (EC III y IV) el cual confirma los datos obtenidos.

El HNGAI es un hospital considerado como Instituto de Salud Especializado III-2²² del seguro social perteneciente a la red EsSalud por ello brinda atención a todos los trabajadores peruanos asegurados; se clasificó a la muestra de estudio basándonos en el Catálogo Nacional de

Perfiles Laborales ²⁹; donde el 47,0% pertenecían al grupo II donde se incluyen empleados, técnicos, operarios especializados.

El 13,3% de los pacientes recibió radioterapia concomitante; el 10,2% (n=17) recibió esquema FOLFOX y radioterapia a la vez. Como se mencionó la radioterapia puede ayudar a la aparición de eventos adversos sobretodo de tipo hematológico. En mi estudio el grupo de edad que más predominó fueron los pacientes mayores de 63 años; la edad aunada a un esquema agresivo puede desencadenar RAM que modifiquen las dosis a utilizar tal como lo menciona González CM et al ³³, en sus estudios con pacientes que coinciden en edad con la muestra de estudio.

Toda la muestra de estudio cumplió su tratamiento indicado donde el 78,9% lo cumplió de forma completa (sin alteración, con reducción de dosis, modificación de fechas programadas); en este caso algunos pacientes se les modificó la dosis por cierto grado de tolerancia sobretodo en pacientes mayores, y la modificación de fechas programadas se debió a un aspecto logístico administrativo propios del Sistema de Salud (camas disponibles) como lo menciona López RR et al ³⁴; este es un problema que atraviesa el sistema de salud nacional por la alta demanda de atención médica en nuestro país. El 20,5% de los pacientes culminaron su tratamiento pero con algún tipo de modificación (por toxicidad o por progresión de la enfermedad) la toxicidad básicamente fue hematológica y gastrointestinal; estos resultados coinciden con los estudios hecho por López RR et al. Finalmente sólo 1 paciente se clasificó con tratamiento incompleto debido a su fallecimiento.

5.2 EVENTOS ADVERSOS SEGÚN CTCAE:

Según la clasificación oncológica CTCAE de eventos adversos; el 48,9% fueron de grado 1; 39,6% grado 2; 11,2% grado 3 y el 0,3% grado 4. En la clasificación oncológica CTCAE el grado 3 y grado 4 son los grados

más críticos donde el paciente necesita atención de emergencia; del total de eventos adversos grado 4 (n=9); 8 de ellos se debieron al esquema FOLFOX. En el estudio la notificación de estos eventos adversos permite: reforzar la importancia de la farmacovigilancia en estos pacientes críticos; identificar las reacciones adversas, de modo que pueda mejorar el cuidado del paciente y garantizar su seguridad; orientar a los farmacéuticos y demás profesionales de la salud a una cultura de notificación, promoviendo así el aumento de número de notificaciones; incentivar la colaboración entre los profesionales de la salud para garantizar la calidad y seguridad de los antineoplásicos. En mi estudio no realizamos la notificación activa de cada evento adverso al comité farmacológico propiamente por un tema de practicidad con el trabajo descriptivo de mi investigación; esto debido a la cantidad de EA detectados (2824 eventos adversos) y considerando que el 88,5% fueron de grado 1 y 2. Además una vez establecida la relación de causalidad: el 82,9% de las RAM fueron de tipo A; es decir fueron reacciones que se desencadenaron propiamente por el mecanismo de acción del medicamento.

5.3 CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS:

Mediante la puntuación total del Algoritmo de Naranjo los resultados fueron reacciones adversas definidas 24,2%; probables 42,4%; posibles 23,9% y dudosa 9,5%. En un estudio realizado por Sáenz Véliz Luis ³⁵ en pacientes que padecían de cáncer de colon y que fueron sometidos a quimioterapia se determinó que el Oxaliplatino generó reacciones adversas gastrointestinales definidas y probables; para el 5 – fluoruracilo fueron gastrointestinales: definidas y posibles. En mi estudio el esquema FOLFOX posee ambos medicamentos (Oxaliplatino y 5-Fluoruracilo) y se utilizó en 35,5% de pacientes donde los pacientes con cáncer de intestino representaban el 30,7% y el 4,8% eran pacientes con cáncer de

estómago. Con el esquema FOLFOX el 25,4% eran reacciones definidas; 34,7% probables y 17,4% posibles.

5.4 INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS:

Con el esquema EOF (n=14) los pacientes presentaron reacciones adversas hematológicas; el 71,4% de los pacientes presentó reacciones (grado 1 y grado 2 principalmente), anemia (64,3%), trombocitopenia (64,3%) y leucopenia (57,1%); ninguno de ellos presento cuadro febril por neutropenia. Los datos de leucopenia difieren del encontrado por Petrioli R, Francini E. et al.³⁶ que trabajo con 45 pacientes que fueron sometidos a una terapia de EOF (4 ciclos) seguido de una terapia de DOF (4 ciclos), donde 15 pacientes manifestaron principalmente reacciones adversas como leucopenia de grado 3 en 33,3% del total.

Estos datos difieren de mi estudio; con el esquema DOF (n=11) las reacciones adversas hematológicas fueron la cuarta causa en incidencia (81,8%) después de las reacciones adversas neurológicas, gastrointestinales y cutáneas. Sólo se presentaron reacciones adversas hematológicas de grado 1; 2 ó 3. Sólo el 63,6% de pacientes (n=7) presentaron leucopenia pero de grado 1 y 2 (Ver anexo 9).

En el esquema ECF al igual que el esquema DOF, todos los pacientes presentaron como primera incidencia las reacciones adversas neurológicas, gastrointestinales y cutáneas. Siendo el dolor (grado1), debilidad muscular generalizada (grado 1), fatiga (grado 1), disestesia, parestesia y sueño (grado 1); las reacciones adversas neurológicas más comunes. Todos los pacientes presentaron náuseas y vómitos (100,0%) y el 66,7% presento dolor abdominal y en las reacciones cutáneas fueron los moretones, decoloración de la uña y la alopecia (66.7%) las más frecuentes. El 98,2% de los eventos adversos fueron de grado 1.

Estos resultados no se asemejan a los estudios hecho por Leong T, Michael M. et al.³⁷ donde predominó los grados III y IV (38% y 15% respectivamente). A diferencia de dicho estudio donde se administró concomitante a radioterapia; en mi estudio solo 1 paciente recibía radioterapia.

Los estudios hecho por Saletti P, Berthol D, et al.³⁸ en pacientes con adenocarcinoma gástrico sometidos a 4 – 6 cursos de ECF desarrollaron neutropenia (47%); sin infecciones graves y anorexia (11%). Estos datos no se parecen a los conseguidos en la muestra de estudio debido a que del total sometido al esquema ECF, ninguno desarrolló neutropenia febril ni tampoco anorexia (Ver anexo 9).

Si comparamos a los pacientes sometidos al esquema ECF y DOF; mis resultados coinciden con los estudios hecho por Yao Z, Guo H. et al ³⁹ que realizaron un estudio retrospectivo donde evalúan la seguridad y eficacia del DOF en comparación con el ECF; aunque los estudios se hicieron en 45 y 43 pacientes respectivamente; la muestra de estudio fueron con 11 y 3 pacientes respectivamente. Los resultados de la muestra de estudio indicaron que con el esquema DOF se presentó menos nauseas, vómitos en comparación con el ECF pero la alopecia se presentó más con DOF, esto debido a que sólo 2 pacientes fueron afectados por la terapia ECF. La neuropatía periférica fue más con el esquema DOF pero la leucopenia fue menos 63,6% (grado 1 y grado2).

Los pacientes que recibieron DCF (n=50), el 84,0% desarrolló reacciones adversas hematológicas, 78,0% reacciones cutáneas y el 72,0% reacciones neurológicas. Las reacciones hematológicas fueron las principales donde el 56% del total de pacientes tuvo anemia (grado 1,2,3); el 14,0% neutropenia febril (grado 3,4); el 68,0% leucopenia y el 12,0% tuvo infección y fiebre. El esquema DCF es considerado como un tratamiento eficaz en el cáncer gástrico sin embargo el perfil de toxicidad de este régimen es el que limita muchas veces su uso debido a los 5 días de infusión. En mi estudio este fue el tiempo de administración a la

muestra de estudio (debido a la infusión de 5-fluoruracilo); los resultados se asemejan en neutropenia (14,0%) a los conseguidos por Dirican A, Kucukzeybek Y. et al. ⁴⁰ ; en este estudio se demuestra que las toxicidades del DCF administrado en solo 1 día fueron: neutropenia (12%), anemia (11%), trombocitopenia (3%), fatiga (18%), mucositis (10%), diarrea (3%), náuseas y vómitos (6%), neurológicas (3%), palma plantar (2%). Estos datos difieren en la incidencia con nuestra muestra de estudio: anemia (56,0%), trombocitopenia (44,0%), fatiga (48,0%), mucositis (50,0%), diarrea (14,0%), náuseas y vómitos (46,0%) y la toxicidad neurológica fue 72,0%

En el estudio hecho por Miyazaki T, Sohda M, et al. ⁴¹ donde combina el esquema DCF con radioterapia se evaluó a 37 pacientes con cáncer de esófago. En este estudio la principal reacción adversa que presentaron fueron las reacciones hematológicas. En mi estudio con el esquema DCF; 47 pacientes padecieron de cáncer de estómago y 3 de intestino; ninguno recibió radioterapia concomitante pero también se evidencio que la reacciones hematológicas fue la reacción adversa más incidente. Otro estudio que demuestra las reacciones adversas hematológicas fue el de Hironaka S, Tsubosa Y, et al ⁴² en pacientes con cáncer de esófago donde también presentaron en su mayoría reacciones hematológicas como neutropenia (25,0%), anemia (36,0%). En este estudio no se observó neutropenia febril a diferencia del mío que si presentaron (14,0%)

Otros estudios donde evidencian las RAM hematológicas del esquema DCF al igual que el mío; se realizó en pacientes con cáncer de esófago realizado por Higuchi K, Komori S, et al. ⁴³ que consistía en quimioradioterapia también demostró que las reacciones hematológicas fueron las más incidentes, desarrollaron leucopenia (71,4%), neutropenia (57,2%), anemia (16,7%), neutropenia febril (38,1%). Chen X, Yang C, et al. ⁴⁴ trabajando con pacientes que padecían de cáncer gástrico intento comparar el tratamiento DCF con un tratamiento libre de taxanos

(docetaxel); las toxicidades principales que desarrollaron los pacientes fueron las hematológicas. Resultado similar al estudio hecho por Bojic M, Pluschnig U, et al.⁴⁵

De los 50 pacientes que recibieron DCF, a 8 de ellos se les modificó el tratamiento a DCFm; en un estudio realizado por Meng C, Yin H, et al.⁴⁶ demostraron que 32 pacientes con cáncer gástrico después de someterse a resección radical fueron tratados con quimioterapia adyuvante, el 12,5% de los pacientes desarrolló neutropenia febril, en mi estudio fue el 14,0%. En pacientes que padecían de cáncer de esófago también desarrollaron neutropenia febril (21%) según el estudio de Tamura S, Imano M, et al.⁴⁷

En mi estudio las reacciones gastrointestinales tuvieron una incidencia de 70,0% (n=35) donde predominó la mucositis oral (50,0%), deshidratación (50,0%), náuseas (46,0%), vómitos (36,0%). En el estudio retrospectivo realizado por Inal A, Kaplan M, et al.⁴⁸ se compararon los esquemas DCF y DCFm con pacientes que tenían cáncer gástrico desarrollaron reacciones hematológicas principalmente, y entre las reacciones gastrointestinales tuvieron náuseas (44,7%) y vómitos (31,8%); resultados que se parecieron a los conseguidos en mi estudio. Además con el estudio de Kim Y, Goh P, et al.⁴⁹ donde compara las toxicidades presentadas con los esquemas DCF, FOLFOX Y FOLFIRI; los pacientes con DCF desarrollaron mucositis (30,8%), resultado que se asemeja; en mi estudio los pacientes tuvieron como principal reacción adversa gastrointestinal mucositis (50,0%)

Con el esquema FOLFIRI, del total de pacientes (n=29), se observó una incidencia del 96,6% para reacciones gastrointestinales donde los vómitos (75,9%) y diarrea (69,0%); fueron las más importantes; con esto se evidenció los efectos adversos colinérgicos como toxicidad limitante del fármaco Irinotecan. A las reacciones gastrointestinales le siguió en incidencia las reacciones cutáneas y las reacciones neurológicas. Las reacciones hematológicas tuvieron una incidencia del 72,4% (n=21), en

las reacciones hematológicas el 55,2% desarrollo leucopenia; trombocitopenia (44,8%) y anemia (34,5%); además el 48,3% tuvo fiebre y el 13,8% neutropenia febril. Estos datos son distintos a los encontrados por Fuse N. et al.⁵⁰ quienes realizaron estudios sobre seguridad del FOLFIRI en pacientes con estadíos muy similares a la muestra de estudio (cáncer colon-rectal metastático); en los resultados 18 pacientes (38%) experimentaron grado 3 o 4 de neutropenia, 5 (10%) tuvieron grado 3 vómitos y 5 (10%) tenían diarrea de grado 3.

Como podemos ver en mi estudio las reacciones hematológicas ocuparon un 4to lugar en incidencia; a diferencia del estudio hecho por Sendur M, Ozdemir N, et al.⁵¹ donde comparó las RAM del esquema EOX y el esquema FOLFIRI; desarrollando este último además principalmente RAM hematológica; este pudo deberse a que este tratamiento de FOLFIRI fue de segunda línea en pacientes que progresaron la primera línea con DCF y en la muestra de estudio; recibieron FOLFIRI como terapia de primera línea.

Del total de pacientes que recibió esquema FOLFOX (n=59); el esquema que presentó mayor incidencia fueron las reacciones cutáneas (93,2%), fue seguido por el 89,8% que tuvo reacciones gastrointestinales (nauseas 86,4%; vómitos 62,7%; diarrea 52,5% y mucositis 35,6%) y las reacciones neurológicas (78,0%); evidenciando estas últimas la RAM neurológica de los derivados del platino. Las reacciones hematológicas tuvieron una incidencia de 54,2%, donde la leucopenia y anemia se presentó en un 54,2% de los pacientes; el 8,5% desarrollo fiebre y sólo el 6,8% fiebre neutropénica. Al igual que el esquema FOLFIRI, aquí se puede ver que las reacciones hematológicas ocuparon un cuarto lugar en incidencia a diferencia del estudio de Li Z, Koh C, et al.⁵² en este estudio se comparó el esquema FOLFOX perioperatoria frente a FOLFOX adyuvante con cáncer gástrico el efecto secundario más común fue leucopenia (grado 1-2). En mi estudio se controlaron muy bien los valores hematológicos con la aplicación de un estricto recuento

sanguíneo antes de iniciar el tratamiento y la administración en dosis terapéuticas del medicamento filgastrim.

En la investigación de Nicho Valladares⁵³ donde trabajó con pacientes sometidos a quimioterapia en el INEN buscando manifestaciones orales de reacciones adversas encontró que al 96,9% de los pacientes desarrollaban mucositis oral y del total de pacientes el 69,4% se les administró platino y 5- fluoruracilo. En mi estudio donde administramos oxaliplatino y fluoruracilo se presentó mucositis en el 35,6% de los pacientes. Finalmente otro estudio donde se evidencio la mucositis fue el que realizó Gamarra José ⁵⁴ donde determinó la frecuencia de mucositis oral post quimioterapia de FOLFOX IV en pacientes con cáncer gástrico donde trabajó con 33 pacientes el 54,5% de ellos desarrollo mucositis oral (39,4% grado 1 y 15,1% grado 2). A diferencia de ello en mi estudio la mucositis sólo se evidencio en 35,6% de los pacientes esto por los controlados recuentos sanguíneos que se hacían a los pacientes antes y después de la quimioterapia.

La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales fue muy alta, en el caso de náuseas y vómitos se presentó en 63,9% y 60,8% respectivamente. Es por ello que resulta oportuno evaluar la terapia antiemética que se les brindó a la muestra de estudio. En mi estudio el tratamiento antiemético fue estandarizada para la mayoría de nuestros pacientes y consistió en 16mg de ondansetrón previo a la quimioterapia y dimenhidrinato 50mg cada 8 horas. Este tratamiento se diferencia de las guías clínicas establecidas por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según Resolución Jefatural N° 044-2015-J/INEN ; donde se establece la Guía de práctica clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia. Esta guía establece una terapéutica basada en la clasificación de Grunberg et al, clasificándolas en quimioterapia altamente emetogénico, moderadamente emetogénico, bajo potencial emetogénico y mínimo potencial emetogénico. Cada grupo tendrá un

tratamiento distinto a diferencia del tratamiento que aplican en mi estudio que es un tratamiento estandarizado ⁵⁵

5.5 SEGÚN LA GRAVEDAD:

Las reacciones adversas No Serias fueron el 56,9%, Serias 39,2% y Graves 3,9%; esto debido a que las reacciones adversas fueron controladas con tratamiento complementario (factor estimulante de colonias, ondansetrón, dexametasona, ratinidina, terapia de hidratación, etc); las reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas que por lo general provocan modificaciones en la terapia oncológica según los estudios realizados por López RR et al ³⁴, fueron las que más incidencia tuvieron como reacciones graves representando el 3,3% del total de reacciones adversas. Es importante tener en cuenta el seguimiento farmacoterapéutico en estos sistemas con un adecuado manejo de la dosis en función a la superficie corporal, indicados niveles sanguíneos antes de la terapia, etc. Todo el equipo de salud debemos conocer que a este nivel se evidencia un estrecho índice terapéutico mediante una acción no selectiva que puede condicionar toxicidad grave pudiendo generar alarmantes cuadros de anemia, neutropenia, trombocitopenia, emesis y diarrea.

5.6 NÚMERO DE REACCIONES ADVERSAS: CLASIFICACIÓN SEGÚN RAWLINS –THOMPSON

Se clasificó a las reacciones adversas mediante el criterio de clasificación más utilizado que es la clasificación de Rawlins y Thompson; el 82,9% de los pacientes tuvo reacciones adversas tipo A; y el 12,6% reacciones tipo B; es decir la mayoría de reacciones adversas fueron de tipo aumentadas propias del mecanismo de acción y del efecto farmacológico de los citostáticos.

5.7 SEGÚN LOS SINTOMAS CLÍNICOS:

Podemos evaluar las reacciones hematológicas y gastrointestinales; donde la incidencia de leucopenia fue 59,6%; anemia 53,0% y trombocitopenia 56,0%. En el caso de las reacciones gastrointestinales las náuseas fueron el 63,9%; vómitos 60,8%, diarrea 47,0% y deshidratación 39,2%; estos datos fueron muy parecidos a los obtenidos por Sáenz Véliz Luis ³⁵ donde los vómitos fueron el 63% y la diarrea 54% pero tuvieron una gran diferencia en las náuseas y deshidratación, que presentaron una incidencia del 100%.

VI. CONCLUSIONES

1. Del total de pacientes que iniciaron el estudio; 52 pacientes fueron excluidos por abandono de tratamiento, no colaboración, derivación a otros servicios o historias clínicas incompletas en el transcurso del tratamiento.
2. Todos los pacientes que completaron su tratamiento desarrollaron reacciones adversas. El 4,2% desarrollaron RAM en sólo 1 sistema; el 7,2% de pacientes tuvieron una incidencia de RAM en sólo dos sistemas y el resto de pacientes presentaron una incidencia de RAM en 3 o más sistemas.
3. Los eventos adversos encontrados según el Criterio de terminología común para eventos adversos (CTCAE); fue el 11,2% de grado 3 y el 0,3% fue de grado 4; no hubieron pacientes que presentaron grado 5.
4. La incidencia de reacciones adversas nefrológicas fue mayor con el esquema ECF con 66,7%; las reacciones hepáticas lo fue con el esquema DOF en un 27,3%; las reacciones hematológicas con el esquema DCF en 84,0%; las reacciones respiratorias con el esquema DOF en 72,7%; las reacciones cardíacas con el esquema FOLFOX en 69,5% y para las reacciones neurológicas, gastrointestinales y cutáneas, el esquema DOF y ECF presentaron mayor incidencia, ambos con 100,0%.
5. Los tipos de RAM según su gravedad fueron Serias 39,2% y Graves 3,9%; y según la clasificación de Rawlins-Thompson; el 82,9% fueron de tipo A; no hubieron reacciones tipo D y E.

VII. RECOMENDACIONES

1. Participación del químico farmacéutico desde la visita médica hasta el seguimiento post administración de la terapia intravenosa y en coordinación con el equipo de salud; para detectar la aparición de eventos adversos.
2. Aplicar constantemente el sistema de notificación espontánea (hoja amarilla) mediante el desarrollo de indicadores si fuera posible; a fin de generar una cultura de notificación en el área oncológica, obteniéndose respuesta sobre los riesgos que pudieran aparecer más adelante en el establecimiento de esquemas de quimioterapia.
3. Realizar estudios de farmacovigilancia intensiva a esquemas de tratamiento de quimioterapia; donde se trabaje principalmente con las variables socio demográficas.
4. En próximos estudios de farmacovigilancia considerar pacientes hospitalizados en estadíos clínicos iniciales y que no reciban radioterapia concomitante como criterios de selección; a fin de poder evitar posibles sesgos de información a la hora de establecer la aparición de eventos adversos a quimioterapia.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos y Drogas. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Lima: Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia; 2014 (7). p. 1.
2. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos y Drogas. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Lima: Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia; 2015 (9). p. 4.
3. Organización Mundial de la Salud. Observatorio mundial de la salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014. Washington; 2014. [con acceso el 15 de Agosto del 2015]. Disponible en:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2426:politicas-medidas-prevencion-cancer-otras-enfermedades-cronicas&Itemid=40602&lang=es
4. Lichtman Stuart. The older colorectal cancer patient. In: Lichtman Stuart, editor. Chemotherapy toxicity: Focus on the older cancer patient. New York: Oncology News Internacional Cancer management; 2008. p. 1-7.
5. Listado de enfermedades de alto costo de atención. Resolución ministerial N° 325-2012. Ministerio de Salud – Perú (24 de abril del 2012).
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación de Cáncer en el Perú 2013. 1ª edición. Lima. 2013. Pag. 13-18; 35-70
7. F. Salas Sánchez, F. Via y Rada Barreto, J. Hernandez Briceño, C. Callupe Perez, L. Larrea Fernández, C. Torres Mattos, G. Huarcaya García, P. Milla Bernabé, R. Salazar Simoni. Perfil Epidemiológico de la Hospitalización en un servicio de Oncología Médica de un Hospital General. Revista del Cuerpo Médico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. 2013 Abril; 27(1):37-42.

8. Laurence L. Brunton, Jhon S. Lazo, Keith L. Parker. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. En español. Editorial Mc Graw Hill Interamericana México D.F. 2007. pp: 1316.
9. Cortez SY, et al. Niveles de ansiedad y efectos secundarios de la quimioterapia en pacientes con cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tesis para optar el título de Licenciada en Enfermería. Universidad Peruana Cayetano Heredia 2005.
10. Ley General de la Salud. Ley N° 26842. Boletín oficial del estado, (09-07-1997).
11. A. Solidoro Santisteban. Apuntes de cancerología. 2ª ed. Lima: Concytec; 2005.p.17; 101; 126-127; 135-137; 146-151; 171-172.
12. Organización Panamericana de la Salud. Políticas y medidas para la prevención del cáncer y de otras enfermedades crónicas en América Latina. Washington DC: 2009. p. 3-4. [con acceso el 27 de septiembre del 2015]. Disponible en:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2426:politicas-medidas-prevencion-cancer-otras-enfermedades-cronicas&Itemid=40602&lang=es
13. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer en las Américas perfiles de país 2013. Washington DC: 2014. [con acceso el 07 Febrero del 2015]. Disponible en:
https://www.google.com.pe/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D24076%26Itemid%3D&ved=0ahUKEwjG7eWHIMTMahWKth4KHXCeAHYQFggZMAA&usg=AFQjCNH4jbEffPlhB3nyhuFqVngStByJ9A

14. Skeel Roland T, Khelif Samir N. Manual de quimioterapia del cáncer. 8ª edición. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1-12; 55-68; 130-131; 142.
15. La seguridad del pacientes oncológico. Estándares internacionales para el manejo de citotóxicos. Madrid; 12 de junio 2008. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2009. p. 13-25.
16. Dirección General de Medicamentos [página principal en internet]. Lima. DIGEMID; 2016 [actualizado en agosto del 2015]. [con acceso el 25 de marzo del 2016]. Disponible en:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/Catalogos/C_ATC.pdf
17. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Documento técnico N°5. Washington; 2010.p 3-20, 41-52. [con acceso el 10 de Agosto del 2015]. Disponible en:
https://www.google.com.pe/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman%26task%3Ddoc_view%26Itemid%3D270%26gid%3D33513%26lang%3Des&ved=0ahUKEwjsi8CjicTMAhVL0h4KHRq4AqMQFggZMAA&usg=AFQjCNEZPhdDilw_h7pGEgjEzRqxqIGSsg
18. Universidad de Oviedo. Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2010. p. 94
19. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaria General de Sanidad. Sistema de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. p. 21-22

20. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA. Sociedad Brasileña de Farmacéuticos en Oncología. Guía para notificación de reacciones adversas en oncología. 2º edición. Sao Paulo: Conectfarma Publicaciones Científicas; 2011. p.13
21. Calderón CA, Urbina P. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander. 2010; 24: 57-73.
22. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Memoria anual 2013*. Lima. Ministerio de Salud; 2013.
23. Ministerio de Salud de la ciudad Autónoma de Buenos Aires. Red de Farmacovigilancia Hospitalaria. Manual de Farmacovigilancia Hospitalaria. Buenos Aires: Coordinador de Redes GCBA. p 9-18.
24. Herrera R, Alesso L, editores. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2012. p. 34-35.
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) [con acceso el 22 de agosto del 2013] Disponible en:
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-014_QuickReference_8.5x11.pdf
26. La salud integral: compromiso de todos – El modelo de Atención Integral de Salud. Resolución ministerial N° 729-2003. Ministerio de Salud – Perú (20 de junio del 2003). [con acceso de 10 de Julio del 2014]. Disponible en:
<https://www.google.com.pe/url?sa=t&source=web&rct=j&url=ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2003/RM729-2003.pdf&ved=0ahUKEwj8q-6AjMTMAhUC7R4KHAVNzDFMQFggiMAM&usg=AFQjCNF3TLLzU6C4GZMZ5jpiC3LuA2HiEg>

27. Gartner L, Hiatt J. Texto atlas de histología. 3° edición. México DF: McGraw-Hill interamericana; 2008. p. 381-383.
28. Cajaraville G, Clopés A, editores. Guía de regímenes de quimioterapia anticancerosa y sus efectos adversos. 1° edición. Barcelona: Prous Science S.A; 2005. p. 14-16; 20; 28.
29. Ministerio del Trabajo y Promoción de empleo del Perú. Resolución directoral N° 055-2014-MTPE/3/19. Catálogo nacional de perfiles ocupacionales. Lima 2014.
30. Medina VE, Martínez MR, editores. Fundamentos de oncología. 1° edición. Mexico DF: UNAM; 2009. p. 72-73.
31. Saenz RM, Sánchez PI, Navarro GA, Martin MM. Tasas de prevalencia, incidencia y recurrencia : bases estadísticas y algoritmos de estandarización con SPSS. 1° edición. Barcelona: Servei; 2005. p. 50.
32. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Resolución jefatural N° 650-2013/5 INEN. Guía de práctica clínica oncológica. Lima 2013.
33. González CM, Céspedes QM, González CI, Infante CM, Vinent CA . Reacciones adversas al tratamiento radiante en el adulto mayor con cáncer. MEDISAN. 2015; 19 (1): 18-25.
34. López RR, Márquez FM. Causas de incumplimiento de la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer. Tesis para optar el título de especialización en enfermería oncológica. Facultad de Enfermería. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. 2008.

35. Sáenz Véliz Luis Miguel. Programa de farmacovigilancia dirigida a pacientes diagnosticados con cáncer de colon de la unidad de hemato-oncología del departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Universidad de San Carlos de Guatemala. Ciudad de Guatemala. 2014.
36. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 22 de agosto del 2015]. Petrioli R, Francini E, Roviello F, Marrelli D, Flaschi A, Laera L, et al. Sequential treatment with epirubicin, oxaliplatin and 5FU (EOF) followed by docetaxel, oxaliplatin and 5FU (DOF) in patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer: a single-institution experience; [aproximadamente 1 página]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743995>
37. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 10 de agosto del 2015]. Leong T, Michael M, Foo K, Thompson A, Lim Joon D, Weih L, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation; [aproximadamente 1 página]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14562013>
38. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 10 de octubre del 2015]. Saletti P, Berthold D, Ghilmini M, Zucca E, Fazio N, Goldhirsch A, et al. Adjuvant chemotherapy (ECF regimen) for patients with gastric adenocarcinoma; [aproximadamente 1 página]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591105>
39. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 10 de octubre del 2015]. Yao Z, Guo H, Yuan Y, Zhao Y, Yao S, Xu Y, et al. Retrospective analysis of docetaxel, oxaliplatin plus fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin and fluorouracil as first-line

therapy for advanced gastric cancer; [aproximadamente 1 página].
Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090813>

40. Dirican A, Kucukzeybek Y, et al. Un día de régimen DCF en pacientes con cáncer gástrico metastásico. *Tumori Journal*. 2013 marzo; 99(2): 145-148
41. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 10 de julio del 2015]. Miyazaki T, Sohda M, Tanaka N, Suzuki S, Letra K, Sakai M, et al. Phase I/II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal cancer; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25544126>
42. Hironaka S, Tsubosa Y, et al. Fase I/II prueba de docetaxel 2 veces por semana en combinación con cisplatino más fluoruracilo en el cáncer metastásico de esófago. *Cancer Science* [Internet]. 2014 setiembre [con acceso el 26 de julio del 2015]; 105(9): 1189-1195. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.12486/full>
43. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 21 de julio del 2015]. Higuchi K, Komori S, Tanabe S, Katada C, Azuma M, Ishiyama H, et al. Definitive chemoradiation therapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) in advanced esophageal cancer: a phase 2 trial; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867539>
44. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 21 de julio del 2015]. Chen XL, Chen XZ, Yang C, Liao YB, Li H, Wang L, et al. The docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23593191>

45. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 11 de agosto del 2015]. Bojic M1, Pluschnig U, Zacherl J, Thallinger CM, Ba-Ssalamah A, Maresch J, et al. The docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil plus granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: experience at the Medical University of Vienna; [aproximadamente 1 página]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737668>
46. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 21 de octubre del 2015]. Meng C, Yin H, Sun Z, Zhou J, Chen S, Bai C, et al. Adjuvant Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and Continuous-Infusion 5-Fluorouracil for Gastric Cancer: A Phase II Study; [aproximadamente 1 página]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704535>
47. Tamura S, Imano M, et al. Fase II del estudio de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo (DCF) para el cáncer metastásico de esófago. *Anticancer Research*. 2012 abril; 32 (4): 1403-1408.
48. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 18 de agosto del 2015]. Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Isikdogan A. Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil compared with Modified Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of single institution; [aproximadamente 1 página]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248282>
49. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 28 de octubre del 2015]. Kim YJ, Goh PG, Kim ES, Lee SY, Moon HS, Lee ES, et al. Comparison of the toxicities and efficacies of

the combination chemotherapy regimens in advanced gastric cancer patients who achieved complete response after chemotherapy; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198228>

50. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 10 de septiembre del 2015]. Fuse N1, Doi T, Ohtsu A, Yano T, Hamamoto Y, Minashi K, et al. Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463959>

51. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 3 de agosto del 2015]. Sendur MA, Ozdemir N, Özatlı T, Yazıcı O, Aksoy S, Ekinci AS, et al. Comparison the efficacy of second-line modified EOX (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients that progressed on first-line modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil (DCF) régimen; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099765>

52. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. 2015- [con acceso el 5 de octubre del 2015]. Li ZY, Koh CE, Bu ZD, Wu AW, Zhang LH, Wu XJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer; [aproximadamente 1 página]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189752>

53. Nicho Valladares, L.C. Manifestaciones Orales en Pacientes sometidos a Quimioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tesis

para optar el Título de Cirujano Dentista. Universidad Nacional Federico Villarreal 2000.

54. Gamarra Aguirre, J.A. Frecuencia de mucositis oral post quimioterapia con esquema FOLFOX IV en pacientes con cáncer gástrico. Servicio de medicina oncológica. Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Abril – Julio, Trujillo 2011. Tesis para optar el Título de Químico farmacéutico. Universidad Nacional de Trujillo 2011.
55. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Resolución jefatural N° 044-2015/INEN. Guías de práctica clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia. Lima 2015.
56. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Servicio de oncología médica y hematología del HUCA. Quimioterapia guía para pacientes. Asturias: Unidad de Atención al Cáncer. p 1.
57. Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Ley N° 29459. Boletín oficial del estado, (25-11-2009).

IX. ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE EXÁMENES DE LABORATORIO

Apellidos y Nombres: Edad: Sexo:

PRUEBAS	V.N.	FECHAS							
HEMOGRAMA									
Eosinófilos									
Basófilos									
Abastondados									
Neutrófilos									
Linfocitos									
Monocitos									
GR									
GB									
Hb									
Plaquetas									
PERFIL HEPÁTICO									
Albumina									
BT									
BD									
BI									
TGO									
TGP									
Fosfatasa Alc.									
PERFIL RENAL									
Urea									
Creatinina									
Acido Urico									
Cl. Creat.									
ELECTROLITOS									
Na+									
K+									
Cl-									
Ca++									
Mg									

ANEXO 2

HOJA DE PROGRAMACIÓN DE PREPARADOS ONCOLÓGICOS

[illegible]

ANEXO 3



HOSPITAL NACIONAL

GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN

SERVICIO DE FARMACIA

DOSIS UNITARIA - PRESCRIPCIÓN MÉDICA

HOJA DE MEDICAMENTOS DE DOSIS UNITARIA

[illegible]

ANEXO 4

HOJA DE EVENTOS ADVERSOS PRESENTADOS A MEDICAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN

CTCAE VS 4.0

ESQUEMA:

Apellidos y Nombres: Edad: Sexo:

A. REACCIONES NEFROLÓGICAS:

Creatinina ☐ Frecuencia Urinaria ☐ Dolor al orinar ☐ Urgencia urinaria ☐

Otros:.....
.....
.....

B. REACCIONES HEPATOLÓGICAS:

Alanina ☐ Aspartato ☐ Bilirrubina ☐ Fosfatasa Alcalina ☐

Otros:.....
.....
.....

C. REACCIONES HEMATOLÓGICAS:

Leucopenia ☐ Trombocitopenia ☐ Anemia ☐ Fiebre ☐

Otros:.....
.....
.....

D. REACCIONES HEMATOLÓGICAS:

Parestesia ☐ Disestesia ☐ Dolor ☐ Debilidad muscular generalizada ☐

Otros:.....
.....
.....

E. REACCIONES GASTROINTESTINALES:

Nauseas ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Mucositis oral ☐

Otros:.....
.....
.....

F. REACCIONES CUTÁNEAS:

Alopecia ☐ Moretones ☐ Reacción en el sitio ☐ Edema ☐

Otros:.....
.....
.....

G. REACCIONES CARDIOVASCULARES

Flebitis ☐ Palpitación ☐ Flushing ☐ Hipertensión ☐

Otros:.....
.....
.....

G. REACCIONES RESPIRATORIAS

Rinitis ☐ Tos ☐ Congestión nasal ☐

Otros:.....
.....
.....

ANEXO 5. EVENTOS ADVERSOS SEGÚN CTCAE VS4.0

Apellidos y Nombres: **Edad:** **Sexo:**

Trastornos del sistema nervioso, psiquiátrico, oído, ojos, laberinto	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Tinnitus:	Síntomas leves, no indica intervención	Síntomas moderados, limitantes	Síntomas graves con cuidados	-	-
Temblores	Leve	Moderado	Severo	---	---
Vértigo	Leve	Moderado	Severo	---	---
Confusión	Leve	Moderado	Severo	Intervención urgente	Muerte
Nistagmo	---	Moderado	Severo	----	----
Fotofobia	Sintomática pero no limitada	Limitado a instrumentales	Limitado a autocuidado	----	----
Ojos llorosos	Intervención no indicada	Intervención indicada	Intervención con operación	----	----
Mareo	Inestabilidad o leve sensación de movimiento	Inestabilidad moderada o sensación de movimiento, limitando ADL instrumentales	Inestabilidad severa o sensación de movimiento, limitando auto cuidado de ADL	----	----
Disestesia	Leve	Moderada	Severa	---	----
Dolor de cabeza	Leve	Moderado	Severo	----	----
Parestesia	Leve	Moderado	Severo	----	----
Neuropatía motora periférica	Asintomática, clínica o sólo las observaciones de diagnóstico; intervención no se indica	Los síntomas moderados; limitantes ADL instrumentales	Los síntomas graves; autolimitado cuidado de ADL, dispositivo de ayuda indicado	Urgente intervención	Muerte
Neuropatía sensorial periférica	Pérdida de profundidad; asintomática reflejos tendinosos o parestesia	Los síntomas moderados; limitantes ADL instrumentales	Los síntomas graves; autolimitado cuidado de ADL	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
Disartria	Leve	Moderado	Severo	----	----
Ataxia	Asintomática, clínica o sólo las observaciones de diagnóstico; intervención no se indica	Los síntomas moderados; limitantes ADL instrumentales	Los síntomas graves; autolimitado cuidado ADL; mecánica asistencia indicada	----	----
Somnolencia	Suave pero más de lo habitual somnolencia o sueño	Moderada sedación	Obtundación o estupor	Urgente intervención	Muerte
Letargia	Los síntomas leves; reducido el estado de alerta y la conciencia	Moderado síntomas	----	-----	-----
Ansiedad	Leve	Moderada	Severa	Urgente intervención	Muerte
Insomnio	Leve	Moderada	Severa	-----	-----
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5

Escalofríos	Sensación leve de frío; escalofríos, charlando de dientes	Temblor moderado de la totalidad cuerpo, narcóticos indicados	Grave o prolongada, no sensible a los narcóticos	-----	-----
Edema Facial	Edema facial localizado	Edema moderado limitado a ADL	Hinchazon severa autolimitada limitado a ADL	----	----
Dolor de cara	Leve	Moderado limitado a ADL	Dolor intenso	----	----
Fiebre	38-39°	39-40°	>40°durante 24horas	Por mas de 24horas	Muerte
Hipotermia:		32-35°	32-28°	Menor a 28°C la vida en peligro (por ejemplo, estado de coma, hipotensión, edema pulmonar, acidemia, fibrilación ventricular)	Muerte
Reacción relacionada con la infusión:	Reacción transitoria leve; infusión interrupción no se indica; intervención no se indica	Terapia de infusión o interrupción indicada sino que responde con prontitud para el tratamiento sintomático (antihistamínicos, AINES, narcóticos, líquidos intravenosos); profiláctica medicamentos indicados para <= 24 hrs	Terapia de infusión o interrupción indicada Sino Que Responde con prontitud Para El Tratamiento sintomático (POR EJEMPLO, antihistamínicos, AINES, narcóticos, Líquidos intravenosos); profiláctica Medicamentos indicados párrafo <= 24 hrs	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
Extravasación en el sitio de inyección:	----	eritema asociado con síntomas (por ejemplo, edema, dolor, induración, flebitis	La ulceración o necrosis; severa daño en los tejidos; operativa intervención indicada	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
Reacción en el sitio de inyección:	con o sin síntomas asociados (por ejemplo, calor, eritema, prurito)	Dolor, lipodistrofia, edema; flebitis	ulceración o necrosis; severa daño en los tejidos; operativa intervención indicada	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
Dolor en el pecho no cardíaco	Leve	Moderado	Severo	---	----
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Trastornos de la piel, subcutáneo	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Síndrome mano – pie	Cambios mínimos piel o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema, o hiperqueratosis) sin dolor	Cambios en la piel (por ejemplo, peeling, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) de dolor; limitando ADL instrumentales	Cambios graves en la piel (por ejemplo, descamación, ampollas, sangrado, edema, o hiperqueratosis) con dolor, limitación de autocuidado ADL	---	----
Eritema	Las lesiones diana que cubren <10% BSA y no asociado con sensibilidad de la piel	Las lesiones diana que cubren 10 - 30% de BSA y se asocia con sensibilidad de la piel	Las lesiones diana que cubren> 30% BSA y asociado con oral o erosiones genitales	Las lesiones diana que cubren> 30% BSA; asociada con el fluido o alteraciones electrolíticas, UCI cuidar o quemar la unidad indicada	Muerte

Prurito	Leve	Intenso intermitente	Intenso constante	----	----
Sudoración	<10% BSA	10-30% BSA asociado a prurito o eritema	>30% BSA asociado a prurito limitado instrumental	----	----
Decoloración de la uña	Asintomática, clínica o sólo las observaciones de diagnóstico; intervención no se indica	----	----	----	----
Pérdida de la uña	Separación asintomática del lecho ungueal de la lámina ungueal o pérdida de las uñas	Separación sintomático de la lecho ungueal de la lámina ungueal o pérdida de las uñas; limitante fundamental ADL	----	----	----
Alopecia	<50% de lo normal, un diferente estilo de pelo puede ser necesaria para cubrir la pérdida del cabello, no requiere una peluca o una pieza de pelo para camuflar	La pérdida de cabello de> = 50% normal una peluca o el pelo pieza es necesario si el paciente desea. asociado con psicosocial impacto	----	----	----
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Trastornos de la sangre, linfa, sistema cardiovascular, infección, investigación	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Anemia	>=10g/dL	>8 - <10g/dL	<8g/dL	Urgente interv	Muerte
Neutropenia Febril	-	-	<1000/mm3 y >38,3°C	Urgente interv	Muerte
Disminución globulos blancos	<LLN-3000/mm3	<3000-2000/mm3	<2000-1000/mm3	<1000/mm3	----
Plaquetas	<LLN-75000/mm3	<75000-50000/mm3	<50000-25000/mm3	<25000/mm3	
Hipertensión	120-139/80-89 mmHg	140-159/90-99 mmHg	>=160/>=100 mmHg	Urgente intervención	Muerte
Hipotensión	Asintomática	Intervención no indicada	Intervención hospitalaria	Urgente intervención	Muerte
Flebitis	----	Presente	----	----	----
Palpitación	Leve síntomas	Intervención indicada	----	----	----
Flushing	Asintomático	Síntomas moderados	Sintomático asociado a hipotensión y taquicardia	----	----
Hematoma	Los síntomas leves, intervención no indicado	Evacuación mínimamente invasiva o aspiración indicada	Transfusión, radiológicas, endoscópica, o electivos intervención quirúrgica indicada	Urgente intervencion	Muerte
Infección	-----	----	IV antibiótico, antifúngico, o intervención antiviral indicado; radiológica u operativa intervención indicada	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					

Trastornos hepáticos, investigación	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Alanina aminotransferasa	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	----
Aspartato aminotransfrasa	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	----
Aumento bilirrubina en sangre	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	----
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Trastornos sistema inmune	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Reacción alérgica	Enrojecimiento o erupción transitoria, drogas fiebre <38 grados C (<100.4 grados F), intervención no indicado	Intervención o infusión interrupción indicada; responde con prontitud a los síntomas tratamiento (por ejemplo, antihistamínicos, AINE, narcóticos); medicamentos profilácticos indicado para <= 24 horas	Prolongado (por ejemplo, no es rápidamente sensible a sintomática medicamentos y / o una breve interrupción de la perfusión); recurrencia de los síntomas tras una mejora inicial; hospitalización indicado para secuelas clínicas (por ejemplo, renal insuficiencia pulmonar infiltrados)	Urgente intervención	Muerte
Reacción Anafilaxis: Un trastorno que se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda que resulta de la liberación de histamina y sustancias como la histamina de los mastocitos, causando una hipersensibilidad respuesta inmune. Clínicamente se presenta con dificultad para respirar, mareos, hipotensión, cianosis y pérdida de la conciencia y puede causar la muerte.	----	-----	Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; intervención parenteral indicada; relacionado alergia edema / angioedema; hipotensión	Urgente intervención	Muerte
Trastorno renal, metabolismo	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Creatinina	>1 - 1.5 x baseline; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	----
Cistitis	Hematuria microscópica; mínima aumento de la frecuencia, urgencia, disuria, o nocturia, nueva aparición de la incontinencia	Hematuria moderada, moderada aumento de la frecuencia, urgencia, disuria, nicturia o incontinencia; catéter urinario colocación o irrigación de la vejiga indicada; limitando instrumentales ADL	La hematuria macroscópica, la transfusión, IV medicamentos u hospitalización indicado; electiva endoscópica, radiológica u operativa intervención indicada	Potencialmente mortales consecuencias; radiológica urgente u operativa intervención indicada	Muerte
Hiperuricemia	> LSN - 10 mg / dl (0,59 mmol / L) sin fisiológica consecuencias	----	> LSN - 10 mg / dl (0,59 mmol / L) con consecuencias fisiológicas	> 10 mg / dl; > 0,59 mmol / L; peligro la vida consecuencias	Muerte
Hipocalcemia	Calcio sérico corregido de <LLN - 8,0 mg / dl, <LLN - 2,0 mmol / L; calcio ionizado <LLN - 1,0 mmol / l	Calcio sérico corregido de <8,0 a 7,0 mg / dl, <2,0-1,75 mmol / L; calcio ionizado <1,0 - 0,9 mmol / L; sintomática	Calcio sérico corregido de <7,0 a 6,0 mg / dl; <1,75-1,5 mmol / L; El calcio ionizado <0,9 - 0,8 mmol / L; hospitalización	Calcio sérico corregido de <6,0 mg / dl; <1,5 mmol / L; El calcio ionizado <0,8 mmol / L; consecuencias potencialmente mortales	Muerte
Hipokalemia	<LLN - 3,0 mmol/L	<LIN - 3,0 mmol / L; sintomática, la	<3,0 a 2,5 mmol / L;	<2,5 mmol/L; life-threatening	Muerte

		intervención indicado	hospitalización indicada	consecuencias	
Hipomagnesemia	<LLN - 1.2 mg/dL; <LLN - 0.5 mmol/L	<1.2 - 0.9 mg/dL; <0.5 - 0.4 mmol/L	<0.9 - 0.7 mg/dL; <0.4 - 0.3 mmol/L	<0,7 mg / dL; <0,3 mmol / L; peligro la vida consecuencias	Muerte
Hiponatremia	<LLN - 130 mmol/L	----	<130 - 120 mmol/L	<120 mmol / L, la vida en peligro consecuencias	Muerte
Hipofosfatemia	<LLN - 2.5 mg/dL; <LLN - 0.8 mmol/L	<2.5 - 2.0 mg/dL; <0.8 - 0.6 mmol/L	<2.0 - 1.0 mg/dL; <0.6 - 0.3 mmol/L	<1.0 mg/dL; <0.3 mmol/L; la vida en peligro	Muerte
Hematuria	Asintomática, clínica o sólo las observaciones de diagnóstico; intervención no se indica	Catéter urinario; sintomático o irrigación de la vejiga se indica; limitando ADL instrumentales	La hematuria macroscópica, la transfusión, IV medicamentos u hospitalización indicado; electiva endoscópicaradiol ógica u operativa intervención indicada, limitando auto cuidado de ADL	Potencialmente mortales consecuencias; radiológica urgente u operativa intervención indicada	Muerte
Frecuencia Urinaria	Presente	Limitar ADL instrumentales; tratamiento médico indicado	----	----	----
Decoloración en la orina	Presente	----	----	----	----
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Trastornos respiratorio	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Asma	Leve	Moderada	Severa	Limitado instrumental urgente	Muerte
Tos	Leve	Moderado	Severo	---	----
Congestión nasal	Leve	Moderado	Asociado con sangrienta nasal descarga o epistaxis	---	---
Neumonitis	Asintomática, clínica o sólo las observaciones de diagnóstico; intervención no se indica	Sintomático; médica intervención indicada, limitando ADL instrumentales	Los síntomas graves; autolimitado atención ADL; oxígeno indicada	Respiratoria potencialmente mortal compromiso, una intervención urgente indicado (por ejemplo, o de la traqueotomía intubación)	Muerte
Rinitis alérgica	Leve	Moderada	---	----	----
Disnea	Moderada	Limitado instrumental	Condicionado instrumental	----	----
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Trastornos gastrointestinal	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Diarrea	Aumento de <4 deposiciones por día	4-6 deposiciones por día	>= a 7 deposiciones por día con hospitalización	Urgente intervencion	Muerte
Estreñimiento	Ocasional o intermitente,uso ocasional deablandadores de heces, laxantes,modific ación de la dieta, o un enema	Síntomas persistentes con el uso regular de laxantes o enemas, limitando instrumentalesA DL	estreñimiento con manual evacuación indicada; limitando,auto cuidado de ADL	Potencialmente mortales consecuencias;i ntervención urgente indicada	Muerte
Disfagia	Sintomático, capaz de comer,dieta regular	Sintomático y alterado comer / tragar	severamente alterado alimentación por sonda o TPN u hospitalización indicado	Potencial mortal, intervencion indcada	Muerte
Dispepsia	Leve	Moderado	Severo	----	----
Flatulencia	Leve	Moderado	----	----	----

Vómitos	1-2 episodios separados por 5min	3-5 episodios separados por 5min	>= 6 episodios separados por 5min	Urgente intervención	Muerte
Nauseas	pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios	La ingesta oral disminuye sin pérdida de peso significativa, deshidratación o desnutrición	Calórica bucal inadecuada o líquido admisión; alimentación por sonda, TPN o hospitalización indicada	----	-- ---
Mucositis oral	Asintomática o leve	El dolor moderado, sin interferir con la ingesta oral, dieta modificada indicado	Dolor severo intervención en dieta.	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
Pérdida de peso	5 a <10% del valor basal; intervención no se indica	10 - <20% del valor basal; apoyo nutricional indicado	> = 20% del valor inicial, tubo alimentación o nutrición parenteral indican		
Hemorragia Digestiva	Suave, la intervención no se indica	Los síntomas moderados; médicas intervención o menor cauterización indicada	Transfusión, radiológicas, endoscópica, o electivos intervención quirúrgica indicada	Potencialmente mortales consecuencias; intervención urgente indicada	Muerte
OTRAS RAMs ENCONTRADAS:					
Otros trastornos	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5

ANEXO 6

ALGORITMO DE NARANJO PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD DE UNA RAM

		Sí	No	No sabe	Puntaje
1	Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción	1	0	0	
2	Apareció la reacción después de que se administró el medicamento implicado	2	-1	0	
3	Ocurrió mejoría de la reacción adversa después de que se suspendió el medicamento implicado o se administró un antagonista específico	1	0	0	
4	Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento	2	-1	0	
5	Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción	-1	2	0	
6	Ocurrió la reacción adversa después de administrar placebo	-1	1	0	
7	Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas	1	0	0	
8	Ocurrió variación en la gravedad de la reacción adversa cuando se modificó la dosis	1	0	0	
9	Ha experimentado el paciente reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamento similares	1	0	0	
10	Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva	1	0	0	
Puntaje final					

Donde:

DEFINIDA : 9 a más

PROBABLE : 5-8

POSIBLE : 1-4

DUDOSA : 0 a menos

ANEXO 7

GRAVEDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA SEGÚN EL ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

GRAVEDAD	DESCRIPCIÓN
NO SERIO	Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento
SERIO	Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento
GRAVE	Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos
Fuente: Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos. Resolución directoral N°813-2000-DG-DIGEMID. Ministerio de Salud – Perú (27 de septiembre del 2000)	

ANEXO 8

CLASIFICACIÓN DE LAS RAM SEGÚN RAWLINS Y THOMPSON

TIPO DE RAM	DESCRIPCIÓN
TIPO A	(del inglés augmented), este tipo de reacciones incluye los derivados de acción excesiva del medicamento serían el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerados. Por ello su aparición está relacionada con dosis o concentraciones plasmáticas elevadas y son predecibles y reproducibles y en gran parte prevenibles. Este grupo representa el 70% de las RAM y son las “prevenibles” ya que son reacciones esperables de la acción de la droga. Un ejemplo es la hipoglucemia provocada por la insulina o los hipoglucemiantes orales. Suelen ser dosis dependiente, o sea que al subir la dosis se hace más marcado el evento adverso y viceversa. Son RAM con baja mortalidad pero alta morbilidad y responden a la disminución de la dosis del medicamento.
TIPO B	(del inglés bizarre), se deben a causas inmunológicas y farmacogenéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis y no son predecibles ni reproducibles. Es por ello que son difícilmente prevenibles salvo que se evite su uso en las poblaciones de mayor riesgo. Son entre el 20% y 25% del total de las RAM. Algunos ejemplos son la aplasia medular por clozapina, el lupus inducido por drogas y otros. No son reacciones dosis dependiente, responden a la retirada de la droga (pero puede haber casos en que no respondan completamente, generalmente debido a que han actuado como gatillos inmunológicos) pero no a la disminución de la dosis
TIPO C	(del inglés continuous), se denomina así a las reacciones adversas de tipo crónicas. Estas suelen ser reacciones serias porque muchas veces provocan discapacidad. Ejemplo de estos son las polineuropatías que no revierten luego de la suspensión, o la neumonitis por amiodarona que haya provocado fibrosis pulmonar.
TIPO D	(del inglés delayed), se denomina de tipo D a las RAM de tipo Diferidas, esto es, que el efecto adverso aparece mucho tiempo después de haber suspendido la droga. El ejemplo más característicos es la segunda leucemia por agentes alquilantes como la ciclofosfamida
TIPO E	(del inglés end of treatment), se denomina de tipo E a las RAM que aparecen como consecuencia del retiro de la medicación. Los dos ejemplos característicos son los síndromes de abstinencia y el efecto rebote (la aparición del efecto fisiológico que se estaba mitigando con las drogas) de muchas drogas como pueden ser los beta bloqueantes
Fuente: Ministerio de Salud de la ciudad Autónoma de Buenos Aires. Red de Farmacovigilancia Hospitalaria. Manual de Farmacovigilancia Hospitalaria. Buenos Aires: Coordinador de Redes GCBA. p 9-18.	

ANEXO 9.

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

Reacciones Nefrológicas								
Esquema	Grado	Creatinina	Hipokalemia	Hipomagnesemia	Hiponatremia	Frecuencia Urinaria	Urgencia urinaria	Dolor al orinar
FOLFOX	Grado 1	2	1	2	1	0	3	0
	Grado 2	2	2	0	1	2	0	0
	Grado 3	1	0	0	0	0	1	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	5	3	2	2	2	4	0
FOLFIRI	Grado 1	3	0	0	0	1	0	6
	Grado 2	3	0	0	0	7	0	6
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	6	0	0	0	8	0	12
DCF	Grado 1	3	3	0	0	8	10	4
	Grado 2	8	7	0	0	8	9	7
	Grado 3	2	1	0	0	0	0	1
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	13	11	0	0	16	19	12
DOF	Grado 1	2	2	0	0	5	0	0
	Grado 2	2	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	4	2	0	0	5	0	0
ECF	Grado 1	1	1	1	0	1	1	1
	Grado 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	1	1	1	0	1	1	1
EOF	Grado 1	2	0	0	0	4	0	0
	Grado 2	1	0	0	0	1	0	1
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	3	0	0	0	5	0	1

Incidencia de RAMs Nefrológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

Reacciones Nefrológicas								
Esquema	Grado	Creatinina	Hipokalemia	Hipomagnesemia	Hiponatremia	Frecuencia Urinaria	Urgencia urinaria	Dolor al orinar
FOLFOX	Grado 1	3.4	1.7	3.4	1.7	0.0	5.1	0.0
	Grado 2	3.4	3.4	0.0	1.7	3.4	0.0	0.0
	Grado 3	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	8.5	5.1	3.4	3.4	3.4	6.8	0.0
FOLFIRI	Grado 1	10.3	0.0	0.0	0.0	3.4	0.0	20.7
	Grado 2	10.3	0.0	0.0	0.0	24.1	0.0	20.7
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	20.7	0.0	0.0	0.0	27.6	0.0	41.4
DCF	Grado 1	6.0	6.0	0.0	0.0	16.0	20.0	8.0
	Grado 2	16.0	14.0	0.0	0.0	16.0	18.0	14.0
	Grado 3	4.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	26.0	22.0	0.0	0.0	32.0	38.0	24.0
DOF	Grado 1	18.2	18.2	0.0	0.0	45.5	0.0	0.0
	Grado 2	18.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	36.4	18.2	0.0	0.0	45.5	0.0	0.0
ECF	Grado 1	33.3	33.3	33.3	0.0	33.3	33.3	33.3
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	33.3	33.3	33.3	0.0	33.3	33.3	33.3
EOF	Grado 1	14.3	0.0	0.0	0.0	28.6	0.0	0.0
	Grado 2	7.1	0.0	0.0	0.0	7.1	0.0	7.1
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	21.4	0.0	0.0	0.0	35.7	0.0	7.1

Incidencia porcentual de RAMs Nefrológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

Reacciones Hepatológicas					
Esquema	Grado	ALT	AST	Bilirrubina	Fosfatas Alcalina
FOLFOX	Grado 1	1	1	3	2
	Grado 2	4	2	2	3
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	5	3	5	5
FOLFIRI	Grado 1	1	2	1	2
	Grado 2	1	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	2	2	1	2
DCF	Grado 1	2	5	3	7
	Grado 2	4	2	3	0
	Grado 3	1	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	7	7	6	7
DOF	Grado 1	3	3	0	2
	Grado 2	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	3	3	0	2
ECF	Grado 1	0	0	0	0
	Grado 2	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	0	0	0	0
EOF	Grado 1	1	1	0	1
	Grado 2	0	1	2	2
	Grado 3	2	1	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	3	3	2	3

Incidencia de RAMs Hepatológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

Reacciones Hepatológicas					
Esquema	Grado	ALT	AST	Bilirrubina	Fosfatas Alcalina
FOLFOX	Grado 1	1.7	1.7	5.1	3.4
	Grado 2	6.8	3.4	3.4	5.1
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	8.5	5.1	8.5	8.5
FOLFIRI	Grado 1	3.4	6.9	3.4	6.9
	Grado 2	3.4	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	6.9	6.9	3.4	6.9
DCF	Grado 1	4.0	10.0	6.0	14.0
	Grado 2	8.0	4.0	6.0	0.0
	Grado 3	2.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	14.0	14.0	12.0	14.0
DOF	Grado 1	27.3	27.3	0.0	18.2
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	27.3	27.3	0.0	18.2
ECF	Grado 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	0.0	0.0	0.0
ECF	Grado 1	7.1	7.1	0.0	7.1
	Grado 2	0.0	7.1	14.3	14.3
	Grado 3	14.3	7.1	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	21.4	21.4	14.3	21.4

Incidencia porcentual de RAMs Hepatológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

Reacciones Hematológicas							
Esquema	Grado	Anemia	Netropenia febril	Trombocitopenia	Leucopenia	Fiebre	Infección
FOLFOX	Grado 1	18.6	0.0	25.4	18.6	6.8	0.0
	Grado 2	30.5	0.0	27.1	25.4	1.7	0.0
	Grado 3	5.1	6.8	1.7	10.2	0.0	1.7
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	54.2	6.8	54.2	54.2	8.5	3.4
FOLFIRI	Grado 1	6.9	0.0	13.8	13.8	20.7	0.0
	Grado 2	10.3	0.0	24.1	20.7	13.8	0.0
	Grado 3	17.2	13.8	6.9	20.7	13.8	6.9
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	34.5	13.8	44.8	55.2	48.3	6.9
DCF	Grado 1	20.0	0.0	14.0	24.0	0.0	0.0
	Grado 2	22.0	0.0	20.0	28.0	0.0	0.0
	Grado 3	14.0	12.0	10.0	16.0	12.0	12.0
	Grado 4	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	56.0	14.0	44.0	68.0	12.0	12.0
DOF	Grado 1	27.3	0.0	54.5	36.4	0.0	0.0
	Grado 2	18.2	0.0	0.0	27.3	0.0	0.0
	Grado 3	18.2	18.2	0.0	0.0	18.2	9.1
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	63.6	18.2	54.5	63.6	18.2	9.1
ECF	Grado 1	33.3	0.0	66.7	66.7	0.0	0.0
	Grado 2	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	66.7	0.0	66.7	66.7	0.0	0.0
EOF	Grado 1	28.6	0.0	42.9	28.6	0.0	0.0
	Grado 2	14.3	0.0	21.4	7.1	0.0	0.0
	Grado 3	21.4	0.0	0.0	21.4	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	64.3	0.0	64.3	57.1	0.0	0.0

Incidencia de RAMs Hematológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

Reacciones Hematológicas							
Esquema	Grado	Anemia	Netropenia febril	Trombocitopenia	Leucopenia	Fiebre	Infección
FOLFOX	Grado 1	11	0	15	11	4	0
	Grado 2	18	0	16	15	1	0
	Grado 3	3	4	1	6	0	1
	Grado 4	0	0	0	0	0	1
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	32	4	32	32	5	2
FOLFIRI	Grado 1	2	0	4	4	6	0
	Grado 2	3	0	7	6	4	0
	Grado 3	5	4	2	6	4	2
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	10	4	13	16	14	2
DCF	Grado 1	10	0	7	12	0	0
	Grado 2	11	0	10	14	0	0
	Grado 3	7	6	5	8	6	6
	Grado 4	0	1	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	28	7	22	34	6	6
DOF	Grado 1	3	0	6	4	0	0
	Grado 2	2	0	0	3	0	0
	Grado 3	2	2	0	0	2	1
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	7	2	6	7	2	1
ECF	Grado 1	1	0	2	2	0	0
	Grado 2	1	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	2	0	2	2	0	0
EOF	Grado 1	4	0	6	4	0	0
	Grado 2	2	0	3	1	0	0
	Grado 3	3	0	0	3	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	9	0	9	8	0	0

Incidencia porcentual de RAMs Hematológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

REACCIONES NEUROLÓGICAS																								
Esquema	Grado	Dolor	Tinnitus	Nistagmo	Debilidad muscular generalizada	Fatiga	Irritabilidad	Mialgia	Mareo	Disestesia	Cefalea	Sueño	Confusión	Parestesia	NMP	NSP	Artralgia	Dolor en las espaldas	Ataxia	Disgeusia	Vision borrosa	Ojos llorosos	Fotofobia	Disartria
FOLFOX	Grado 1	11	5	0	3	3	3	10	7	15	3	0	6	23	10	6	0	11	0	6	0	0	0	0
	Grado 2	13	3	8	12	16	5	7	9	9	8	0	8	9	2	4	0	0	0	2	0	0	0	0
	Grado 3	6	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	4	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	30	8	8	16	21	10	17	16	24	11	0	14	32	13	11	0	15	0	8	0	0	0	0
FOLFIRI	Grado 1	0	7	0	8	9	0	0	8	14	11	9	11	14	0	0	0	0	0	14	14	14	5	0
	Grado 2	14	0	11	5	6	0	0	10	6	6	6	6	6	0	0	0	14	0	0	0	0	2	0
	Grado 3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	14	7	11	15	15	0	0	18	20	17	15	17	20	0	0	0	14	0	14	14	14	7	0
DCF	Grado 1	9	3	0	9	9	9	0	3	16	9	8	0	16	10	10	7	9	8	0	0	0	0	0
	Grado 2	9	4	3	7	9	9	0	5	5	6	7	0	5	6	6	8	9	7	0	0	0	0	0
	Grado 3	6	1	0	6	6	6	0	0	2	4	3	0	2	2	1	1	6	1	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	24	8	3	22	24	24	0	8	23	19	18	0	23	18	17	16	24	16	0	0	0	0	0
DOF	Grado 1	5	7	0	5	5	0	6	4	4	6	4	6	8	7	6	5	0	6	0	0	0	0	0
	Grado 2	3	0	0	4	2	0	0	3	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	8	7	0	9	7	0	6	7	5	6	8	6	8	7	6	5	0	6	0	0	0	0	0
ECF	Grado 1	2	1	0	2	2	0	0	0	2	0	2	0	2	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	Grado 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	2	1	0	2	2	0	0	0	2	0	2	0	2	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
EOF	Grado 1	6	4	2	4	5	2	0	3	4	3	4	4	4	5	3	0	0	4	1	3	0	2	1
	Grado 2	2	0	0	5	2	1	0	2	2	2	5	1	2	2	4	2	0	2	1	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	8	4	2	9	7	3	0	5	8	5	9	5	8	8	7	2	0	8	2	3	0	2	1

Incidencia de RAMs Neurológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

REACCIONES NEUROLÓGICAS																									
Esquema	Grado	Dolor	Tinnitus	Nistagmo	Debilidad muscular generalizada	Fatiga	Irritabilidad	Mialgia	Mareo	Disestesia	Cefalea	Sueño	Confusión	Parestesia	NMP	NSP	Artralgia	Dolor en las espaldas	Ataxia	Disgeusia	Vision borrosa	Ojos llorosos	Fotofobia	Disartria	
FOLFOX	Grado 1	18.6	8.5	0.0	5.1	5.1	5.1	16.9	11.9	25.4	5.1	0.0	10.2	39.0	16.9	10.2	0.0	18.6	0.0	10.2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 2	22.0	5.1	13.6	20.3	27.1	8.5	11.9	15.3	15.3	13.6	0.0	13.6	15.3	3.4	6.8	0.0	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 3	10.2	0.0	0.0	1.7	3.4	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	1.7	0.0	6.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Suma	50.8	13.6	13.6	27.1	35.6	16.9	28.8	27.1	40.7	18.6	0.0	23.7	54.2	22.0	18.6	0.0	25.4	0.0	13.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
FOLFIRI	Grado 1	0.0	24.1	0.0	27.6	31.0	0.0	0.0	27.6	48.3	37.9	31.0	37.9	48.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	48.3	48.3	48.3	17.2	0.0	0.0
	Grado 2	48.3	0.0	37.9	17.2	20.7	0.0	0.0	34.5	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	0.0	0.0	0.0	48.3	0.0	0.0	0.0	0.0	6.9	0.0	
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	6.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Suma	48.3	24.1	37.9	51.7	51.7	0.0	0.0	62.1	69.0	58.6	51.7	58.6	69.0	0.0	0.0	0.0	48.3	0.0	48.3	48.3	48.3	24.1	0.0	0.0
DCF	Grado 1	18.0	6.0	0.0	18.0	18.0	18.0	0.0	6.0	32.0	18.0	16.0	0.0	32.0	20.0	20.0	14.0	18.0	16.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 2	18.0	8.0	6.0	14.0	18.0	18.0	0.0	10.0	10.0	12.0	14.0	0.0	10.0	12.0	12.0	16.0	18.0	14.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 3	12.0	2.0	0.0	12.0	12.0	12.0	0.0	0.0	4.0	8.0	6.0	0.0	4.0	4.0	2.0	2.0	12.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Suma	48.0	16.0	6.0	44.0	48.0	48.0	0.0	16.0	46.0	38.0	36.0	0.0	46.0	36.0	34.0	32.0	48.0	32.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
DOF	Grado 1	45.5	63.6	0.0	45.5	45.5	0.0	54.5	36.4	36.4	54.5	36.4	54.5	72.7	63.6	54.5	45.5	0.0	54.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 2	27.3	0.0	0.0	36.4	18.2	0.0	0.0	27.3	9.1	0.0	36.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Suma	72.7	63.6	0.0	81.8	63.6	0.0	54.5	63.6	45.5	54.5	72.7	54.5	72.7	63.6	54.5	45.5	0.0	54.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ECF	Grado 1	66.7	33.3	0.0	66.7	66.7	0.0	0.0	0.0	66.7	0.0	66.7	0.0	66.7	33.3	33.3	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Suma	66.7	33.3	0.0	66.7	66.7	0.0	0.0	0.0	66.7	0.0	66.7	0.0	66.7	33.3	33.3	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0	0.0
EOF	Grado 1	42.9	28.6	14.3	28.6	35.7	14.3	0.0	21.4	28.6	21.4	28.6	28.6	28.6	35.7	21.4	0.0	0.0	28.6	7.1	21.4	0.0	14.3	7.1	
	Grado 2	14.3	0.0	0.0	35.7	14.3	7.1	0.0	14.3	14.3	14.3	35.7	7.1	14.3	14.3	28.6	14.3	0.0	14.3	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.3	0.0	0.0	0.0	14.3	7.1	0.0	0.0	0.0	14.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Suma	57.1	28.6	14.3	64.3	50.0	21.4	0.0	35.7	57.1	35.7	64.3	35.7	57.1	57.1	50.0	14.3	0.0	57.1	14.3	21.4	0.0	14.3	7.1	

Incidencia porcentual de RAMs Neurológicas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

REACCIONES GASTROINTESTINALES													
Esquema	Grado	Diarrea	Estreñimiento	Disfagia	Vomitos	Nauseas	Mucositis oral	Pérdida de peso	Anorexia	Deshidratación	Sequedad bucal	Flatulencia	Dolor abdominal
FOLFOX	Grado 1	3	0	5	3	9	12	9	0	10	0	0	0
	Grado 2	11	0	6	15	23	9	9	0	11	1	0	0
	Grado 3	14	0	5	15	19	0	2	0	0	0	0	0
	Grado 4	3	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	31	0	16	37	51	21	20	0	21	1	0	0
FOLFIRI	Grado 1	5	0	0	6	4	4	0	14	1	0	0	0
	Grado 2	9	0	0	10	7	6	0	4	7	0	0	14
	Grado 3	6	0	0	6	2	6	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	20	0	0	22	13	16	0	18	8	0	0	14
DCF	Grado 1	2	0	11	7	12	7	0	7	6	3	0	0
	Grado 2	4	0	7	10	10	17	0	1	16	3	0	0
	Grado 3	1	0	0	1	1	1	0	0	3	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	7	0	18	18	23	25	0	8	25	6	0	0
DOF	Grado 1	4	1	0	0	0	5	0	0	2	5	0	0
	Grado 2	3	0	0	9	6	1	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	10	1	0	9	6	6	0	0	2	5	0	0
ECF	Grado 1	2	0	0	3	3	1	0	0	1	1	0	2
	Grado 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	2	0	0	3	3	1	0	0	1	1	0	2
EOF	Grado 1	4	0	4	3	5	4	5	1	4	3	4	6
	Grado 2	1	0	3	5	2	2	0	1	1	0	0	1
	Grado 3	3	0	0	4	3	1	0	0	3	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	8	0	7	12	10	7	5	2	8	3	4	7

Incidencia de RAMs Gastrointestinales

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

REACCIONES GASTROINTESTINALES													
Esquema	Grado	Diarrea	Estreñimiento	Disfagia	Vomitos	Nauseas	Mucositis oral	Pérdida de peso	Anorexia	Deshidratación	Sequedad bucal	Flatulencia	Dolor abdominal
FOLFOX	Grado 1	5.1	0.0	8.5	5.1	15.3	20.3	15.3	0.0	16.9	0.0	0.0	0.0
	Grado 2	18.6	0.0	10.2	25.4	39.0	15.3	15.3	0.0	18.6	1.7	0.0	0.0
	Grado 3	23.7	0.0	8.5	25.4	32.2	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	5.1	0.0	0.0	6.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	52.5	0.0	27.1	62.7	86.4	35.6	33.9	0.0	35.6	1.7	0.0	0.0
FOLFIRI	Grado 1	17.2	0.0	0.0	20.7	13.8	13.8	0.0	48.3	3.4	0.0	0.0	0.0
	Grado 2	31.0	0.0	0.0	34.5	24.1	20.7	0.0	13.8	24.1	0.0	0.0	48.3
	Grado 3	20.7	0.0	0.0	20.7	6.9	20.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	69.0	0.0	0.0	75.9	44.8	55.2	0.0	62.1	27.6	0.0	0.0	48.3
DCF	Grado 1	4.0	0.0	22.0	14.0	24.0	14.0	0.0	14.0	12.0	6.0	0.0	0.0
	Grado 2	8.0	0.0	14.0	20.0	20.0	34.0	0.0	2.0	32.0	6.0	0.0	0.0
	Grado 3	2.0	0.0	0.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0	6.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	14.0	0.0	36.0	36.0	46.0	50.0	0.0	16.0	50.0	12.0	0.0	0.0
DOF	Grado 1	36.4	9.1	0.0	0.0	0.0	45.5	0.0	0.0	18.2	45.5	0.0	0.0
	Grado 2	27.3	0.0	0.0	81.8	54.5	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	27.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	90.9	9.1	0.0	81.8	54.5	54.5	0.0	0.0	18.2	45.5	0.0	0.0
ECF	Grado 1	66.7	0.0	0.0	100.0	100.0	33.3	0.0	0.0	33.3	33.3	0.0	66.7
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	66.7	0.0	0.0	100.0	100.0	33.3	0.0	0.0	33.3	33.3	0.0	66.7
EOF	Grado 1	28.6	0.0	28.6	21.4	35.7	28.6	35.7	7.1	28.6	21.4	28.6	42.9
	Grado 2	7.1	0.0	21.4	35.7	14.3	14.3	0.0	7.1	7.1	0.0	0.0	7.1
	Grado 3	21.4	0.0	0.0	28.6	21.4	7.1	0.0	0.0	21.4	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	57.1	0.0	50.0	85.7	71.4	50.0	35.7	14.3	57.1	21.4	28.6	50.0

Incidencia porcentual de RAMs Gastrointestinales

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

REACCIONES CUTÁNEAS																
Esquema	Grado	Escalofrios	Edema facial	Edema extremidades	Edema tronco	RR con la infusión	Extravasación en el sitio de inyección	Reacción en el sitio de inyección	Reacción alérgica	moretones	decoloración de la uña	perdida de la uña	Alopecia	Prurito	Síndrome mano-pie	Piel seca
FOLFOX	Grado 1	4	0	7	0	0	0	0	8	14	8	2	27	8	5	0
	Grado 2	3	0	1	0	0	5	0	9	10	0	1	20	9	1	0
	Grado 3	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	9	0	8	0	0	7	0	17	24	8	3	47	17	6	0
FOLFIRI	Grado 1	0	5	0	0	0	0	9	0	4	0	0	12	11	3	0
	Grado 2	0	0	0	0	0	0	3	0	7	0	0	13	5	3	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	0	5	0	0	0	0	12	0	13	0	0	25	16	6	0
DCF	Grado 1	7	3	0	0	0	0	4	2	7	6	4	17	7	4	8
	Grado 2	7	4	0	0	0	0	1	2	10	0	3	15	7	5	13
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	1	1	5	0	0	0	0	0	1
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	14	7	0	0	0	0	6	5	22	6	7	32	14	9	22
DOF	Grado 1	0	0	3	2	0	0	3	4	7	4	5	2	4	3	4
	Grado 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	0	0	3	2	0	0	3	4	7	4	5	9	6	3	4
ECF	Grado 1	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0
	Grado 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0
EOF	Grado 1	4	0	0	0	0	0	0	0	6	3	0	4	3	2	3
	Grado 2	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	1	7	4	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suma	4	0	0	0	0	2	0	0	8	3	1	11	7	2	3

Incidencia de RAMs Cutáneas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM de los 06 (seis) esquemas

REACCIONES CUTÁNEAS																
Esquema	Grado	Escalofríos	Edema facial	Edema extremidades	Edema tronco	RR con la infusión	Extravasación en el sitio de inyección	Reacción en el sitio de inyección	Reacción alérgica	moretones	decoloración de la uña	perdida de la uña	Alopecia	Prurito	Síndrome mano-pie	Piel seca
FOLFOX	Grado 1	6.8	0.0	11.9	0.0	0.0	0.0	0.0	13.6	23.7	13.6	3.4	45.8	13.6	8.5	0.0
	Grado 2	5.1	0.0	1.7	0.0	0.0	8.5	0.0	15.3	16.9	0.0	1.7	33.9	15.3	1.7	0.0
	Grado 3	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	15.3	0.0	13.6	0.0	0.0	11.9	0.0	28.8	40.7	13.6	5.1	79.7	28.8	10.2	0.0
FOLFIRI	Grado 1	0.0	17.2	0.0	0.0	0.0	0.0	31.0	0.0	13.8	0.0	0.0	41.4	37.9	10.3	0.0
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	10.3	0.0	24.1	0.0	0.0	44.8	17.2	10.3	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	17.2	0.0	0.0	0.0	0.0	41.4	0.0	44.8	0.0	0.0	86.2	55.2	20.7	0.0
DCF	Grado 1	14.0	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0	8.0	4.0	14.0	12.0	8.0	34.0	14.0	8.0	16.0
	Grado 2	14.0	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	4.0	20.0	0.0	6.0	30.0	14.0	10.0	26.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	2.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	28.0	14.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.0	10.0	44.0	12.0	14.0	64.0	28.0	18.0	44.0
DOF	Grado 1	0.0	0.0	27.3	18.2	0.0	0.0	27.3	36.4	63.6	36.4	45.5	18.2	36.4	27.3	36.4
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	63.6	18.2	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	0.0	27.3	18.2	0.0	0.0	27.3	36.4	63.6	36.4	45.5	81.8	54.5	27.3	36.4
ECF	Grado 1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	33.3	33.3	66.7	66.7	33.3	66.7	33.3	33.3	0.0
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	33.3	33.3	66.7	66.7	33.3	66.7	33.3	33.3	0.0
EOF	Grado 1	28.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	42.9	21.4	0.0	28.6	21.4	14.3	21.4
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.3	0.0	0.0	14.3	0.0	7.1	50.0	28.6	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	28.6	0.0	0.0	0.0	0.0	14.3	0.0	0.0	57.1	21.4	7.1	78.6	50.0	14.3	21.4

Incidencia porcentual de RAMs Cutáneas

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

REACCION RESPIRATORIA					
Esquema	Grado	Rinitis Alergica	Tos	Congestion Nasal	Neumonitis
FOLFOX	Grado 1	0	6	14	1
	Grado 2	0	5	2	1
	Grado 3	0	5	3	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	0	16	19	2
FOLFIRI	Grado 1	4	4	0	0
	Grado 2	6	6	0	0
	Grado 3	6	6	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	16	16	0	0
DCF	Grado 1	0	7	7	0
	Grado 2	0	11	12	0
	Grado 3	0	3	5	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	0	21	24	0
DOF	Grado 1	0	4	5	0
	Grado 2	0	3	3	0
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	0	7	8	0
ECF	Grado 1	0	1	0	0
	Grado 2	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	0	1	0	0
EOF	Grado 1	0	3	0	0
	Grado 2	0	3	0	0
	Grado 3	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0
	Suma	0	6	0	0

Incidencia de RAMs Respiratorias

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

REACCION RESPIRATORIA					
Esquema	Grado	Rinitis Alergica	Tos	Congestion Nasal	Neumonitis
FOLFOX	Grado 1	0.0	10.2	23.7	1.7
	Grado 2	0.0	8.5	3.4	1.7
	Grado 3	0.0	8.5	5.1	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	27.1	32.2	3.4
FOLFIRI	Grado 1	13.8	13.8	0.0	0.0
	Grado 2	20.7	20.7	0.0	0.0
	Grado 3	20.7	20.7	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	55.2	55.2	0.0	0.0
DCF	Grado 1	0.0	14.0	14.0	0.0
	Grado 2	0.0	22.0	24.0	0.0
	Grado 3	0.0	6.0	10.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	42.0	48.0	0.0
DOF	Grado 1	0.0	36.4	45.5	0.0
	Grado 2	0.0	27.3	27.3	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	63.6	72.7	0.0
ECF	Grado 1	0.0	33.3	0.0	0.0
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	33.3	0.0	0.0
EOF	Grado 1	0.0	21.4	0.0	0.0
	Grado 2	0.0	21.4	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	42.9	0.0	0.0

Incidencia porcentual de RAMs Respiratorias

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

REACCIÓN CARDIOVASCULAR							
Esquema	Grado	Palpitación	Flushing	Hematomas	Hipertensión	Hipotensión	Flebitis
FOLFOX	Grado 1	2	2	15	0	3	0
	Grado 2	2	4	11	0	2	26
	Grado 3	0	0	2	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	4	6	28	0	5	26
FOLFIRI	Grado 1	8	0	0	8	0	0
	Grado 2	5	0	0	3	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	13	0	0	11	0	0
DCF	Grado 1	7	0	2	0	0	0
	Grado 2	2	0	2	0	0	4
	Grado 3	0	0	1	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	9	0	5	0	0	4
DOF	Grado 1	0	0	0	0	0	2
	Grado 2	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	0	0	0	0	0	2
ECF	Grado 1	1	0	0	0	0	0
	Grado 2	0	0	0	0	0	0
	Grado 3	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	1	0	0	0	0	0
EOF	Grado 1	2	0	0	0	0	0
	Grado 2	0	0	0	0	0	3
	Grado 3	0	0	0	0	0	0
	Grado 4	0	0	0	0	0	0
	Grado 5	0	0	0	0	0	0
	Suma	2	0	0	0	0	3

Incidencia de RAMs Cardiovascular

Cuadros de distribución del N° de pacientes que presentaron incidencia de RAM
de los 06 (seis) esquemas

REACCIÓN CARDIOVASCULAR							
Esquema	Grado	Palpitación	Flushing	Hematomas	Hipertensión	Hipotensión	Flebitis
FOLFOX	Grado 1	3.4	3.4	25.4	0.0	5.1	0.0
	Grado 2	3.4	6.8	18.6	0.0	3.4	44.1
	Grado 3	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	6.8	10.2	47.5	0.0	8.5	44.1
FOLFIRI	Grado 1	27.6	0.0	0.0	27.6	0.0	0.0
	Grado 2	17.2	0.0	0.0	10.3	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	44.8	0.0	0.0	37.9	0.0	0.0
DCF	Grado 1	14.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 2	4.0	0.0	4.0	0.0	0.0	8.0
	Grado 3	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	18.0	0.0	10.0	0.0	0.0	8.0
DOF	Grado 1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	18.2
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	18.2
ECF	Grado 1	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
EOF	Grado 1	14.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	21.4
	Grado 3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Grado 5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Suma	14.3	0.0	0.0	0.0	0.0	21.4

Incidencia porcentual de RAMs Cardiovascular

ANEXO 10

GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. **Buenas prácticas de farmacovigilancia:** Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se funda en la recolección de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir, la notificación de casos.¹⁷
2. **Efecto colateral (véase también Reacción adversa al medicamento):** Cualquier efecto no previsto de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no sea intencionado y que no exista sobredosis evidente.¹⁷
3. **Efecto secundario:** Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.¹⁷
4. **Efectividad:** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada.¹⁷
5. **Error de medicación o error médico (EM):** Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor.¹⁷
6. **Esquema de tratamiento:** Consisten en la combinación de diferentes medicamentos que, habitualmente, se administran de forma intermitente o en ciclos (semanal, cada 2, 3 ó 4 semanas). Es también frecuente añadir medicación para prevenir las náuseas y vómitos y las reacciones alérgicas⁵⁶

7. **Esquema DCF:** quimioterapia intravenosa donde se administra Docetaxel, cisplatino y 5 fluoruracilo ¹⁴
8. **Esquema DOF:** quimioterapia intravenosa donde se administra Docetaxel, oxaliplatino y 5 fluoruracilo ¹⁴
9. **Esquema ECF:** quimioterapia intravenosa donde se administra epirrubicina, cisplatino y 5 fluoruracilo ¹⁴
10. **Esquema EOF:** quimioterapia intravenosa donde se administra epirrubicina, oxaliplatino y 5-fluoruracilo ¹⁴
11. **Esquema FOLFIRI:** quimioterapia intravenosa donde se administra Irinotecan, Leucovorine, 5 fluoruracilo ¹⁴
12. **Esquema FOLFOX:** quimioterapia intravenosa donde se administra Oxaliplatino, Leucovorine, 5 fluoruracilo ¹⁴
13. **Estadía:** La estadificación describe la gravedad del cáncer que aqueja al paciente basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original (primario) y si el cáncer se ha diseminado en el cuerpo. ³⁰
14. **Evento adverso:** Cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no estar relacionado con esas intervenciones. ¹⁷
15. **Farmacovigilancia:** como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. ¹⁷
16. **Incidencia:** es el número de nuevos casos que se producen durante un periodo especificado en una población en riesgo de sufrir la enfermedad o evento. ³¹
17. **Principio de seguridad:** Garantía del que el producto a utilizar, en las condiciones normales de uso y duración del tratamiento, pueda ser utilizado con los efectos previstos sustentado en estudio preclínicos y clínicos sin presentar riesgo para la salud. ⁵⁷
18. **Principio de eficacia:** Beneficio en el tratamiento, prevención y diagnóstico de las personas, expresado en el valor terapéutico y necesidad del producto para preservar o mejorar la salud, que se encuentra sustentado en estudios

preclínicos y ensayos clínicos que se ajustan a exigencias normativas y avances en el conocimiento.⁵⁷

19. **Problemas relacionados con medicamentos:** Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.¹⁷
20. **Reacción adversa:** Es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificación de alguna función fisiológica.¹⁷
21. **Relación de causalidad:** Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas.¹⁷
22. **Señal:** Información notificada de un posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente. Habitualmente se necesita más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información.¹⁷
23. **Sistema de notificación espontánea:** Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas realizadas por un profesional de la salud; Incluye también las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia y del abuso y uso incorrecto de medicamentos.¹⁷
24. **Quimioterapia:** El principal papel de la quimioterapia es tratar la enfermedad que ya no está limitada a una localización o una región anatómica y que se ha extendido de manera generalizada.¹⁴